

Tiotropiumbromid bei COPD

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: A05-18
Version: 1.0
Stand: 26.06.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tiotropiumbromid bei COPD

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-18

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	7
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	7
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	8
4.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	8
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Bewertung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Exazerbation“	10
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Getrennte Bewertung von Studien unterschiedlicher Behandlungsdauer	16
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Stellenwert des Vergleichs der Tiotropium-Monotherapie mit der Kombination von Salmeterol und Fluticason	19
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Begleitmedikation mit inhalativen Glucocorticoiden als potenzieller Effektmodifikator	23
4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes / Verabschiedung	27
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, Forced Expiratory Volume in 1 Second)
GOLD	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ICS	inhalative Glucocorticoide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 02.11.2011 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 25.10.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.11.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 10.01.2012 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 bzw. 06/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen¹

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Geier, Silke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Kögler, Harald	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Leimer, Inge	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga e. V. und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	Criée, Carl-Peter	ja	nein	ja	nein	nein	nein
	Kardoz, Peter	nein	ja	ja	nein	ja	nein
	Vogelmeier, Claus	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	Worth, Heinrich	nein	ja	ja	ja	ja	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Banik, Norbert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Hagedorn, Cordula	ja	nein	nein	nein	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand Version 06/2011

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH	Färber, Lothar	ja	ja	ja	nein	nein	ja
	Freyer, Daniela	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Hager, Helen	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Hittl, Simone	ja	nein	nein	nein	ja	nein
	Mailänder, Claudia	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Moser, Sylia	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Sieder, Christian	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Deutschland GmbH	Glaab, Thomas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Leverkus, Friedhelm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Pfannkuche, Matthias	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Dintsios, Charalabos-Markos	ja	ja	nein	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bauer, Torsten ²	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Köhler, Dieter ¹	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Panteli, Dimitra ²	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Zentner, Annette ²	nein	nein	nein	ja	ja	nein

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 03/2009

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version: 03/2009):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma /privat
Banik, Norbert	GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG
Bauer, Torsten	HELIOS Klinikum Emil von Behring
Fleer, Daniel	IQWiG
Geier, Silke	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Glaab, Thomas	Pfizer Deutschland GmbH
Guddat, Charlotte	IQWiG
Hager, Helen	Novartis Pharma GmbH
Hittl, Simone	Novartis Pharma GmbH
Hörn, Helmut	IQWiG
Kardos, Peter	Deutsche Atemwegsliga e. V. und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Kerekes, Michaela Florina	IQWiG
Kiefer, Corinna	IQWiG
Kögler, Harald	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Köhler, Dieter	Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH
Leimer, Inge	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Leverkus, Friedhelm	Pfizer Deutschland GmbH
Männekes, Beate	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Mailänder, Claudia	Novartis Pharma GmbH
Panteli, Dimitra	Technische Universität Berlin
Sturtz, Sibylle	IQWiG
Vervölgyi, Volker	IQWiG
Vogelmeier, Claus	Deutsche Atemwegsliga e. V. und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Wieseler, Beate	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG
Worth, Heinrich	Deutsche Atemwegsliga e. V. und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Zentner, Annette	Technische Universität Berlin

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Bewertung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Exazerbation“
TOP 2	Getrennte Bewertung von Studien unterschiedlicher Behandlungsdauer
TOP 3	Stellenwert des Vergleichs der Tiotropium-Monotherapie mit der Kombination von Salmeterol und Fluticason
TOP 4	Begleitmedikation mit inhalativen Glucocorticoiden als potenzieller Effektmodifikator
TOP 5	Verschiedenes / Verabschiedung

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 10.01.2012, 14:00 bis 15:15 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie alle zur Erörterung zu „Tiotropiumbromid bei COPD“ und freue mich, dass Sie der Einladung so zahlreich gefolgt sind.

Ich fange mit den üblichen Präliminarien an: Als Erstes weise ich darauf hin, dass die Erörterung aufgezeichnet wird. Es wird eine Wortmitschrift der Erörterung geben, und diese Wortmitschrift wird veröffentlicht. Ich weise deshalb noch einmal darauf hin – Sie haben das natürlich alles schon gelesen –, weil Sie mit Ihrem Kommen der Mitschrift und insbesondere der Veröffentlichung zustimmen. Ich muss Sie auch darauf hinweisen: Falls Sie sich das jetzt noch anders überlegen sollten, können Sie an der Erörterung nicht teilnehmen. – Ich sehe aber niemanden, der jetzt aufsteht und geht.

In dem Zusammenhang möchte ich Sie bitten, vor jedem Wortbeitrag, also nicht nur einmal zum Kennenlernen, sondern jedes Mal, Ihren Namen zu sagen, sodass die Äußerungen in dem Protokoll und der Aufzeichnung gut zugeordnet werden können.

Die Erörterungen des IQWiG dienen – das will ich einleitend zum Ausdruck bringen – der Klärung von unsererseits unklaren Punkten, der Klärung von Fragen, die bei uns nach Sichtung der Stellungnahmen offengeblieben sind. Die Erörterungen sind – jedenfalls nicht prioritär – nicht dazu da, das, was Sie in den Stellungnahmen geschrieben haben, noch einmal mündlich vorzutragen. Sie können davon ausgehen, dass wir die alle sorgfältig gelesen haben.

Sie können davon ausgehen, dass wir alles verstanden haben, was wir heute nicht zur Sprache bringen.

Es gibt den Punkt „Verschiedenes“ auf der Tagesordnung, sodass die Gelegenheit besteht, Punkte, die nicht explizit auf der Tagesordnung stehen und die Ihnen am Herzen liegen, trotzdem zu thematisieren.

Gibt es Fragen zum Ablauf, zu Inhalten? – Sehe ich nicht.

Wir haben Ihnen die Tagesordnung zugeschickt. Gibt es Fragen dazu, Wünsche nach Ergänzungen, die nicht unter „Verschiedenes“ behandelt werden können? – Sehe ich auch nicht. Dann schlage ich vor, dass wir entsprechend der Tagesordnung vorgehen und mit TOP 1 anfangen. – Herr Fleer.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Bewertung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Exazerbation“

Daniel Fleer: Mein Name ist Fleer. Ich bin der Projektleiter von A05-18 und werde in die einzelnen Diskussionspunkte einführen.

Im Vorbericht haben wir zur Erhebung der Häufigkeit von Exazerbationen 2 Operationalisierungen von Endpunkten bewertet, und zwar die Zahl der Ereignisse bezogen auf die Expositionszeit und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Die Vertreter der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin haben in ihrer Stellungnahme die Ansicht vertreten, dass wir auch die Operationalisierung „Zeit bis zum Ereignis“ hätten bewerten sollen, weil dies zusätzlich relevante Informationen liefern würde.

Deswegen die Frage an Sie: Können Sie uns Konstellationen nennen, bei denen wir eventuell, wenn wir nur die beiden genannten Operationalisierungen bewerten, einen relevanten Effekt übersehen?

Claus Vogelmeier: Wir glauben, dass „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ einige zusätzliche Informationen bietet. Zum einen gibt es das Problem, dass Exazerbationen keine unabhängigen Ereignisse sind, sondern es gibt ein Clustering von Exazerbationen nach einer stattgefundenen Exazerbation. Zum anderen kann die Therapie der Exazerbation selbst Auswirkungen auf das weitere Schicksal des Patienten haben, also auch auf die weitere Exazerbationsfrequenz. Es gibt neuere Literatur dazu, die darauf hinweist, dass insbesondere das Phänomen des Differential Drop-outs zwischen Placebogruppen und Verumgruppen nach Exazerbation sehr ausgeprägt ist.

Man kann natürlich sagen: Irgendwie kann man all diese Punkte auch mit der Anzahl der Patienten mit Exazerbation abbilden. Dazu würde ich sagen: Es gibt darüber hinaus noch 2 weitere Argumente, die unserer Meinung nach durchaus relevant sind. Zum Ersten hat sich in den letzten Jahren bei vielen Exazerbationsstudien gezeigt, dass die Exazerbationsereigniszahlen durch die bessere Komedikation, die die Patienten jetzt haben, nach unten gehen. Damit kann es sein, dass eine Zeit bis zur ersten Exazerbation mehr Informationen über die Patienten bietet, eine bessere Differenzierung ermöglicht, als nur die Ereignisse selber zu zählen.

Zum Zweiten gibt es das Problem, dass Patienten ohne Exazerbation in Studien sind und frühzeitig ausscheiden. Wenn man die Zeit bis zur ersten Exazerbation zählt, dann hat man zumindest eine größere Chance, noch entsprechende Informationen in die Studienbewertung in der ITT-Analyse zu bekommen als bei der anderen Zählweise.

Das alles sind Argumente, die aus unserer Sicht dafür sprechen, dass „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ Zusatzinformationen bietet. Es gibt keinen perfekten Exazerbationsparameter. Sie haben jetzt zwei ausgewählt. Wir glauben, dass der dritte auch valide ist. Die Zeit bis zur

ersten Exazerbation ist aus den Gründen, die ich genannt habe, praktisch in allen Studien mit evaluiert worden. Unser Eindruck ist insbesondere, dass es unter den Aspekten, die ich gerade aufgeführt habe, der Parameter ist, der am wenigsten von Verzerrungen bedroht ist.

Peter Kardos: Ich kann das genauso unterstützen und möchte noch darauf hinweisen: Je länger eine COPD-Studie dauert, umso mehr Patienten werden wegen einer Exazerbation ausscheiden, insbesondere in der Placebogruppe. Diese Patienten werden dann „usual care“ behandelt, was zum Teil zu Überschneidungen führt, was statistisch niemals ganz sauber korrigiert werden kann. Manche Patienten in Langzeitstudien versterben auch und haben keine Chance mehr zu exazerbieren. Je schwerer die COPD, je länger die Studie, desto mehr wird die Anzahl oder die Frequenz der Exazerbationen pro Jahr zu einer Verzerrung führen. Der dritte Parameter – „Zeit bis zum ersten Exazerbationsauftreten“ – würde dieses Problem eliminieren.

Beate Wieseler: Ich möchte noch etwas nachfragen, um sicherzustellen, dass ich Sie richtig verstanden habe. Sie haben zunächst einmal 3 Punkte angebracht. Sie sprachen zum einen von Clustering, dann von der Auswirkung der Therapie der Exazerbation und von dem Differential Drop-out bei Placebo und Verum und haben angegeben, dass diese Aspekte aus Ihrer Sicht schon mit der Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Zeit abgedeckt sind.

Claus Vogelmeier: Man könnte als Gegenargument anführen, da Sie ja die Patienten erfassen, die Exazerbationen erlitten haben, dass Sie die gleiche Art von Informationen sozusagen mitnehmen würden. Wobei es meines Erachtens, um noch einmal auf den Punkt zurückzukommen, gerade wenn man die 3 Aspekte schon anführt, immer das Problem gibt, dass es in den Studien durch diese Veränderungen zu Verzerrungen kommt. Wir glauben, dass das Verzerrungsproblem, wenn man die Zeit bis zur ersten Exazerbation mit erfasst, sehr gering ist.

Beate Wieseler: Können Sie beschreiben, worin die Verzerrung besteht? Wenn wir uns den Clusteringeffekt anschauen, worin besteht die Verzerrung einer Analyse, die die Zahl der Patienten zum Beispiel pro Jahr betrachtet, im Vergleich zu einer Auswertung der Zeit bis zur ersten Exazerbation?

Claus Vogelmeier: Das Problem bezüglich des Clusterings ist: Sie wissen nie, wenn Sie 2 unterschiedliche Gruppen von Patienten haben – die eine Gruppe hat eine aktive Therapie, die andere hat eine Vergleichstherapie oder eine Placebothherapie, also auf gut Deutsch keine Therapie –, wie sich der Clusteringeffekt im weiteren Verlauf, nachdem ein Ereignis stattgefunden hat, dann auf die Ereignishäufigkeit auswirken wird.

Peter Kardos: Um das noch zu ergänzen: In einer neuen Auswertung der TORCH-Studie – eine 4-Jahres-Studie, Vestbo publizierte das im Jahr 2011 – ergibt sich im Vergleich der Kombination Fluticason/Salmeterol versus Placebo, dass die Exazerbationshäufigkeit in den ersten 6 Monaten bei denjenigen, die Placebos nehmen – ich habe die Zahlen nicht im Kopf –,

exzessiv hoch ist. Viele scheiden aus. Wenn Sie die Exazerbationshäufigkeit oder Exazerbationsfrequenz mit dem letzten Jahr vergleichen, gibt es keinen Unterschied, weil diejenigen, denen es so schlecht ging, schon längst ausgeschieden sind. Das ist nachzulesen in der Vestbo-Publikation von 2011.

Beate Wieseler: Nur um die verschiedenen Argumente, die Sie vorbringen, zu trennen: Wir haben zum einen das Clustering, also die Tatsache, dass es bei einem Teil der Patienten, wenn eine Exazerbation aufgetreten ist, wahrscheinlicher ist, dass weitere auftreten. Da erschließt sich mir noch nicht ganz, warum die Zeit bis zur ersten Exazerbation eine bessere Information gibt als die Zahl der Exazerbationen pro Jahr, pro Zeiteinheit.

Ein davon abzugrenzendes Problem ist meiner Meinung nach die Frage des Drop-outs und wie ich damit in der Studie umgehe. Oder missverstehe ich Sie da?

Peter Kardos: Nein, Sie missverstehen uns nicht. Exakt das ist das Problem. Es ist ein verbundenes Problem, weil die Patienten bei der ersten Exazerbation, spätestens bei der zweiten Exazerbation – sie haben ja hohe Chancen, weitere Exazerbationen zu haben –, ausscheiden werden. Es bleibt eine gesunde, überlebende Auswahl mit drin. Diese Patienten haben gar keine Chance mehr zu exazerbieren. Sie haben dadurch eine Unterschätzung der Exazerbationshäufigkeit und Exazerbationsfrequenz oder eine Unterbewertung der Wirkung des Medikamentes.

(Heinrich Worth: Beim Placebo!)

– Im Placebovergleich. Bei der ITT-Analyse sind am Ende der Studie – wie gesagt, der Vestbo-Publikation – die übrig geblieben, die nicht exazerbieren. Wir wissen wiederum aus anderen Studien, dass es durchaus Patienten mit schwerer COPD gibt, die nicht exazerbieren. Das sind die Gesunden, healthy Survivors, die dann überleben. Sie überstehen die Geschichte und exazerbieren genauso wenig unter Placebo wie unter der wirksamsten Behandlung, weil sie ohnehin nicht exazerbieren. Das ist die Verzerrung.

Beate Wieseler: Dazu noch einmal 2 Punkte. Zum Ersten haben wir mit der Zahl der Patienten mit Exazerbation ein Maß, das uns erst einmal zeigt: Wie viele Patienten in der Studie sind exazerbiert? Wenn Sie sagen, ein Patient bricht nach einer Exazerbation gegebenenfalls ab, dann ist dieser Patient in der Auswertung ja abgebildet. Wir haben ja die 2 Parameter betrachtet.

Das Zweite ist, dass in diesen Studien die Zahl der Exazerbationen pro Expositionsdauer betrachtet wird und damit im Grunde genommen auch eine Adjustierung für einen früheren Studienabbruch einiger Patienten stattfindet.

Claus Vogelmeier: Das Problem ist, dass Sie dann einen Verdünnungseffekt haben. Es kann sein, dass das Medikament am Ende des Tages unter Umständen wesentlich schlechter

erscheinen kann, als es realiter wirkt, wenn wir die Aspekte berücksichtigen, die Sie gerade angesprochen haben.

Es passiert häufig in solchen Studien, dass die Patienten nach einer Exazerbation ausscheiden. Dann bekommen sie typischerweise eine hochaktive Therapie, zum Beispiel das Prüfpräparat. Das Phänomen des Differential Drop-outs ist in Studien dieser Art ein wirklich großes Problem. Vor dem Hintergrund denke ich schon, dass es gerade da – ausgehend von den Daten, die Herr Kardos zitiert hat –, wenn man möglichst saubere Verhältnisse haben will, Sinn macht, die Zeit bis zur ersten Exazerbation anzupacken, weil da noch nichts passiert ist.

Peter Kardos: Sie erfassen mit der Zeit bis zur ersten Exazerbation ohne jegliche notwendige statistische Korrektur, ohne jegliche statistische „Manipulation“ einen Parameter – ich will nicht sagen, dass das der einzige sein soll –, der wirklich Auskunft darüber gibt, wie gut das Medikament wirkt. Wenn es ein häufiger Exazerbierer ist, der in der 4-Jahres-Studie 10-mal exazerbiert hätte, aber schon nach dem ersten Mal ausscheidet, haben Sie zwar mit der Exazerbation pro Zeit bereits eine gewisse Korrektur für den „schlechten“ Patienten, der Placebo oder auch Verum genommen hat, mit drin, aber dieser Patient hätte ja die Studienergebnisse, wenn ihm die Gelegenheit gegeben worden wäre, 10-mal zu exazerbieren, ganz wesentlich beeinflusst. Diese Gelegenheit wurde ihm dadurch genommen, dass er ausgeschieden ist.

Harald Kögler: Ich will ein plastisches Beispiel nennen. Nehmen wir an, wir haben 2 Patienten in einer Studie. Patient 1 erleidet sehr früh unter bestimmten Bedingungen eine erste Exazerbation, scheidet nach dieser Exazerbation aus der Studie aus und erleidet in dem Zeitraum, in dem er nicht mehr unter Beobachtung steht, möglicherweise weitere Exazerbationen, die, hätte er die Studie regulär beendet, auch noch hätten gezählt werden können oder müssen. Dazu kommt Patient 2, der seine erste Exazerbation sehr spät in der Studie erleidet und die Studie ordnungsgemäß beendet. Diese beiden Patienten werden in dem Parameter „Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis“ äquivalent abgebildet.

Wenn wir die Zeit bis zum ersten Ereignis nehmen, wird sehr klar deutlich, dass diese beiden Patienten unterschiedlich sind, weil der Patient 2, der das Ereignis sehr spät hatte, für diese Dauer mit seiner „Time at risk“ als exazerbationsfrei eingeht. Diese Information geht verloren, wenn wir nur den Parameter „Zahl der Patienten mit Ereignis“ nehmen. Es könnte ja sein, dass eine Therapie dazu führt, dass sich Patienten in unterschiedliche Kategorien einsortieren lassen: häufiger Patient in Kategorie 1 oder Patienten, die in Kategorie 2 sind, in der Abhängigkeit vom Outcome der Intervention, die in dieser Studie geprüft wird. Daher würden wir es unterstützen, dass der Parameter „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ zusätzliche Informationen bietet.

Moderator Jürgen Windeler: Die Frage, mit der wir uns sehr konzentriert befassen, ist nicht, ob man einen der Endpunkte, die wir gewählt haben, durch die Zeit bis zur ersten

Exazerbation ersetzen sollte, sondern ob man durch die Hinzunahme weitere Informationen bekommt.

Ich möchte jetzt noch, weil wir verschiedene Situationen durchspielen, eine andere Situation beschreiben: Wir haben 2 Patienten mit 6 Exazerbationen in einem Jahr, und die Zeit bis zur ersten ist unterschiedlich. Sind das jetzt 2 verschiedene Erfolge, oder ist das der gleiche Erfolg? Bei dem einen war die erste Exazerbation nach einem halben Jahr und die restlichen dann offenbar in ziemlich dichter Folge im zweiten halben Jahr. Bei dem anderen Patienten war sie nach einem Vierteljahr und die anderen in etwas lockerer Folge im zweiten Dreivierteljahr. Sind das von ihren Therapieerfolgen her jetzt 2 verschiedene Patienten, oder ist das der gleiche?

Peter Kardos: Das sind ganz klar 2 verschiedene Patienten. Die Exazerbationen kommen im Cluster. Bei dem, der einmal exazerbiert hat, besteht die Wahrscheinlichkeit, ein zweites, ein drittes, ein viertes Mal zu exazerbieren. Je später die erste Exazerbation erfolgt, umso besser hat das Prüfmedikament – Placebo oder was auch immer – bei diesem Patienten gewirkt, umso geringer ist die Chance, dass er nach Abschluss der Studie, wenn er die Therapie fortsetzt, exazerbieren wird.

Dieter Köhler: Bei Ihrem Beispiel ist es so: Die beiden Patienten, die dann in der Studie verbleiben, mitteln sich durch die große Anzahl aus. Das heißt, der Effekt wäre null. Bei den anderen bekommen wir eine zunehmende Selektion durch die Drop-outs. Ich glaube, das ist das Problem.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, wobei ich die 2 Patientensituationen beschrieben habe, weil wir gerade 2 Patientensituationen gehört haben. Die entscheidende Frage, wenn wir über die Drop-outs reden, über mögliche Zensierungen, und noch einmal die Frage zugrunde legen: „Bringt es uns zusätzlich etwas?“ hängt davon ab, wie viele solcher Drop-out-Situationen es in den Studien überhaupt gibt. Sind sie so relevant und so zahlreich, dass die Änderung auf ein solches Maß, das Zensierungen berücksichtigt, dann wirklich Änderungen in den Schlussfolgerungen bedeuten würde und damit auch ergänzende Informationen? Das ist dann klar.

Peter Kardos: Das kann man so nicht sagen, das muss man berechnen. Aber man kann darauf hinweisen, dass die Exazerbationen mit Abstand die führende Ursache für Drop-outs in COPD-Studien sind.

Claus Vogelmeier: Die Exazerbationsraten sind in den Langzeitstudien, die mindestens 6 Monate gelaufen sind, auf jeden Fall hoch. Dementsprechend ist es aus unserer Sicht ein valider Punkt, an das Phänomen „Differential Drop-out“ zu denken. Es ist auch für die Bewertung all der Studien immer eine kritische Frage, ob dieses Phänomen nicht die Studiendaten belastet.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es von unserer Seite dazu noch Nachfragen? – Bitte.

Daniel Fleer: Ich möchte noch einmal insistieren. Sie haben jetzt die Theorie aufgestellt, dass wir dann, wenn die Leute, die eine hohe Exazerbationsrate haben, früh abbrechen, einen Informationsverlust hätten. Aber wir haben doch im Prinzip eine relativ kurze Zeit, bis er die Exazerbation hat. Das heißt, mit der anderen Operationalisierung, die wir untersuchen, erfassen wir doch quasi, dass auch in der kurzen Zeit eine Exazerbation war. Dann habe ich den Patienten trotzdem korrekt abgebildet. Auch wenn er danach nicht weiter untersucht wird, habe ich doch für ihn die Information: Ich hatte in einer recht kurzen Zeit eine Exazerbation. – Das heißt, die Information ist da, obwohl er abgebrochen hat.

Peter Kardos: Das Problem ist aus meiner Sicht, dass dieser Patient wahrscheinlich noch viele Exazerbationen in der Studie gehabt hätte, wenn er geblieben wäre, wenn er nicht mit einem Placebo behandelt worden wäre. Die vielen nachfolgenden Exazerbationen sind dann nicht mehr erfasst.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist natürlich theoretisch richtig. Andererseits haben wir – das ist noch einmal die Bezugnahme auf die Frage – zwei Endpunkte betrachtet, nämlich „Zahl der Patienten mit ...“ und „Zahl der Exazerbationen“. Die Zahl der Patienten, so wie Herr Fleer beschrieben hat, mit mindestens einer Exazerbation in einem vergleichsweise kurzen Zeitraum – einem halben Jahr – macht in den üblichen Abläufen gegenüber Überlebenszeitbetrachtungen vermutlich keinen großen Unterschied. Das hängt von der Wahl der Zeiträume ab. Insofern ist die Frage – aber die Frage haben Sie beantwortet –, ob man über das, was wir als Endpunkte benutzt haben, durch die Betrachtung der Zeit bis zur ersten Exazerbation zusätzliche, ergänzende Informationen bekommt. Sie haben die Frage mit Ja beantwortet, haben das auch erläutert. Ich habe den Eindruck, dass das von unserer Seite – Herr Fleer? – ausreichend geklärt ist.

Dann bedanke ich mich, und wir kommen zu

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Getrennte Bewertung von Studien unterschiedlicher Behandlungsdauer

Daniel Fleer: Im Vorbericht wurden Halb- und Ganzjahresstudien gemeinsam bewertet. Nur im Falle bedeutsamer Heterogenität haben wir geprüft, ob die Studiendauer eventuell als Grund für die Heterogenität in Betracht kommt. Das war allerdings in keinem Fall so. Die Firma GlaxoSmithKline hat diese gemeinsame Betrachtung von Halb- und Ganzjahresstudien in ihrer Stellungnahme infrage gestellt.

Deswegen möchten wir an Sie die Frage richten: Welchen Informationsgewinn versprechen Sie sich von einer getrennten Betrachtung von Halb- und Ganzjahresstudien, bzw. welche Fehlschlüsse könnten wir ziehen, wenn wir das gemeinsam betrachten? Wie bewerten Sie den damit verbundenen Verlust an Power?

Norbert Banik: Da wir aufgerufen sind, nicht die Stellungnahme zu wiederholen, bin ich jetzt ein bisschen in einem Dilemma, weil wir das eigentlich ausgeführt haben, es aber offensichtlich nicht ganz verstanden wurde. Wir haben – das möchte ich noch einmal betonen – nicht aufgerufen, sie getrennt zu betrachten, sondern wir haben darauf hingewiesen, dass eine post hoc gefundene Homogenität im Falle unterschiedlicher Studiendauer bei Ereignisraten und entsprechend gewählten Effektmaßen nicht a priori bedeutet, dass die Homogenität in der Patientenpopulation oder im Studienergebnis wirklich existiert. Im Gegenteil, extrem gesprochen, kann bei großen Unterschieden in der Studiendauer diese Homogenität, die man zum Beispiel im Odds Ratio oder im Hazard Ratio sieht, genau ein Hinweis darauf sein, dass es realiter in dem unterliegenden Hazard Unterschiede gibt, weil es das bekannte Phänomen gibt, dass sich mit unterschiedlicher Studiendauer – abhängig vom Risiko für ein Ereignis – das Odds Ratio zu höheren Werten auseinanderentwickelt und das Hazard Ratio nivelliert. Das war der Ausgangspunkt; jetzt habe ich es doch wiederholen müssen. Das war nur der Aufruf zu fragen: Gibt es Anhaltspunkte ungeachtet der statistischen Homogenität, gibt es klinische oder andere Argumente dafür, es vielleicht doch getrennt zu betrachten oder zumindest zu diskutieren? Bei unterschiedlichen Ereignissen – ich erinnere daran, dass wir speziell auf die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen hingewiesen haben – scheint die Homogenität im Endeffekt – bei purer statistischer Betrachtung der Effektmaße – nicht tatsächlich in den Studien vorhanden zu sein, weil die puren beobachteten Raten doch sehr unterschiedlich sind.

Noch einmal zusammengefasst: Der Aufruf oder der Hinweis in der Stellungnahme war, es noch einmal daraufhin zu überprüfen und nicht bei der statistischen Homogenität haltzumachen.

Beate Wieseler: Wenn Sie sagen: „Die Raten waren unterschiedlich“, dann meinen Sie die Raten zwischen den 6- und 12-Monats-Studien?

Norbert Banik: Genau.

Beate Wieseler: Das sind ja die Studien, die wir gepoolt haben. Wo ich sofort ein Problem sehen würde, ist, wenn wir in den längeren Studien in eine Art Sättigungseffekt hineinlaufen und dann auch keinen Gruppenunterschied mehr sehen, weil die Ereignisse einfach so häufig werden. Aber da sind wir nicht bei den Endpunkten, die wir hier betrachten, auch nicht bei den Exazerbationen und schon gar nicht bei den Krankenhausaufenthalten.

Ansonsten betrachten wir ja, wie gesagt, die Hazard Ratios. – Das weiß ich jetzt gar nicht. Haben wir immer die Hazard Ratios betrachtet?

(Corinna Kiefer: Die Odds Ratios!)

Wir haben die Odds Ratios zwischen den 6- und 12-Monats-Studien betrachtet. Sie sehen aber unabhängig davon, dass wir hier bei Weitem nicht in eine Verzerrung durch einen Sättigungseffekt hineinlaufen, ein Problem?

Norbert Banik: Ich möchte noch einmal wiederholen, dass ich einfach auf das Problem hinweisen möchte. Es ist hier sicher so, dass wir zwischen 6 und 12 Monaten keine extremen Verhältnisse haben. Ich hatte beispielhaft – das habe ich jetzt nicht mitgebracht – einmal nachgerechnet: Wenn man die 12-Monats-Studie oder die 6-Monats-Studie entsprechend herunterrechnet, dann verändert sich das Odds Ratio schon, aber gering. Es ist in dem hier vorliegenden Fall absehbar keine größere Relevanz dahinter.

Man sollte nur insgesamt sichergehen – das eventuell auch als Hinweis für künftige Berichtspläne –, dass es, wenn wir zum Beispiel eine Halbjahresstudie und eine 5-Jahres-Studie hätten, dann schon viel extremer sein kann. Insofern wäre die Diskussion wünschenswert. Wir würden gern wegkommen von der puren Homogenitätsdiskussion, hier gibt es klinische und andere inhaltliche Faktoren.

Beate Wieseler: Wir werden uns das dahin gehend auf jeden Fall noch einmal anschauen. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass wir in dem Bericht die 2- und 4-Jahres-Studien explizit nicht mit in den Pool genommen haben. Wir haben die 6- und 12-Monats-Studien gemeinsam betrachtet, nachdem wir Heterogenität ganz explizit geprüft haben, zunächst einmal für die Exazerbation, wenn ich mich richtig erinnere. Das haben wir im Bericht auch dargestellt. Da haben wir kein Problem gesehen, deshalb haben wir sie weiter gemeinsam betrachtet und dann jedes Mal die Heterogenität oder die Studiendauer als erklärenden Faktor geprüft. Wir haben aber im Bericht die 2- und 4-Jahres-Studien explizit aus dem Pool ausgeschlossen, auch aus den Gründen, die Sie genannt haben.

Harald Kögler: Bei der Anmoderation ist noch die Frage aufgeworfen worden, wie Sie den damit verbundenen Verlust an statistischer Power bewerten. Zu dem Punkt habe ich keine Antwort vernommen. Ich würde Sie bitten, das noch darzustellen.

Norbert Banik: Wenn ich auf die Bitte von Herrn Kögler antworten darf: Als Statistiker habe ich gerade nicht die Lanze dafür gebrochen, dass man die statistische Power weiter reduzieren

sollte, sondern dass man bezüglich der Heterogenität oder Homogenität von Effekten nicht auf eine pure statistische Betrachtungsweise rekurren sollte, wenn der Faktor „unterschiedliche Studiendauer“ noch im Raume ist. Er sollte zumindest diskutiert werden. Wir reden ja gerade in dem Fall konkret über eine Meta-Analyse von 2 Studien. Die jetzt auf die Betrachtung der 2 Einzelstudien „runterzudampfen“ ist nicht das Interesse dieses Punktes gewesen.

Moderator Jürgen Windeler: Dann scheint der Punkt – auch mit dem Hinweis auf zukünftige Berichtspläne – geklärt zu sein. Wenn es nicht noch weitere Wortmeldungen dazu gibt, gehen wir zu TOP 3. – Herr Fleer.

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Stellenwert des Vergleichs der Tiotropium-Monotherapie mit der Kombination von Salmeterol und Fluticason

Daniel Fleer: Dieser Vergleich wurde im Vorbericht aus verschiedenen Gründen nicht bewertet. Zum einen sind wir der Auffassung, dass es sich bei den beiden Therapieoptionen um keine sinnvolle Therapiealternative handelt, da die zusätzliche Gabe von Glucocorticoiden Teil des Leitlinienkonzepts der Therapieeskalation bei der Behandlung der COPD ist.

Zum anderen war bei der betroffenen Studie INSPIRE rund die Hälfte der Patienten vor der Randomisierung bereits auf inhalative Glucocorticoide eingestellt. Nach der Randomisierung fand sich dann die Hälfte der Patienten in der Tiotropium-Gruppe wieder. Ihnen wurde quasi ihre inhalative Corticoidtherapie entzogen. Da sehen wir keinen fairen Therapievergleich.

Die Firma GlaxoSmithKline vertritt in ihrer Stellungnahme die Ansicht, dass diese Kombination eine Therapiealternative zum Tiotropium darstellt. Wir möchten Herrn Banik bitten, das noch einmal zu begründen.

Norbert Banik: Auch in diesem Punkt muss ich mich komplett wiederholen, denn wir haben es dargelegt. Auch hier ist die Relevanz der Bemerkungen nicht von mir abzuschätzen und vermutlich auch nicht ändernd im Hinblick auf irgendeine der erhobenen Schlussfolgerungen des Vorberichts. Jedoch wollten wir einfach deutlich machen, dass die Bemerkung im Vorbericht, dies sei ein völlig neues Therapiekonzept und als Step-up-Prozedur überhaupt irrelevant, nach den Nationalen Versorgungsleitlinien nicht zutreffend ist. Es gibt durchaus eine Patientenpopulation, für die beide Therapiealternativen möglich sind, gar nicht im Sinne von Step up oder down, sondern der behandelnde Arzt steht parallel vor der Therapieentscheidung.

Das ist nach der von uns zitierten Nationalen Versorgungsleitlinie so und nach der Ihnen zum Zeitpunkt der Verfassung des Vorberichts ebenso wie uns noch unbekannt, aber nunmehr publizierten neuen GOLD-Leitlinie ist die Überschneidung noch viel größer geworden. Insofern halten wir es nicht für völlig irrelevant und möchten darauf hinweisen, dass man das im Behandlungsalltag – wo die Kollegen Kliniker sicher viel besser kommentieren können – richtigstellt, damit kein falscher Eindruck entsteht. Dessen ungeachtet muss man sehen, welche Studien und welche Datenlage man dann vorfindet und ob es zu einer sinnvollen Bewertung im Rahmen des Vorberichts kommen kann.

Ich sage das auch deshalb noch einmal, weil wir genau auf diesen Punkt – nicht ganz unbeeinflusst, ihn sozusagen vorhersehend – schon bei der Diskussion des Berichtsplans hingewiesen haben. Dessen ungeachtet, dass wir darauf hingewiesen haben, ist die Spezifikation, welche Therapien und deren Kombinationen man untersuchen möchte, leider nicht erfolgt. Deshalb ist es unseres Erachtens nicht zutreffend, dass man diese Alternative als nicht sinnvoll komplett ausschließt, sondern sie ist in der Praxis vorhanden, sinnvoll und sogar in den Leitlinien festgelegt.

Heinrich Worth: Nach den bisher bei uns gültigen Leitlinien – Atemwegsliga, Nationale VersorgungsLeitlinie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie – ist es schon so, dass die Indikationsbereiche für den Bronchodilatator Tiotropium im Vergleich zur Kombinationstherapie bei COPD nicht identisch sind. Die Kombination hat ihre Indikation bei Patienten mit schwererer oder sehr schwerer COPD, insbesondere dann, wenn die Patienten häufiger exazerbieren und damit nach Studienlage das inhalative Steroid indiziert ist. Identisch sind die Einsatzbereiche sicherlich nicht. Der Einsatzbereich für das Tiotropium ist bezogen auf die Zahl der Patienten sicherlich sehr viel weiter zu fassen als für die Kombination. Das muss man schon sagen.

Beate Wieseler: Noch zur Klärung, Herr Banik: Wir stellen gar nicht infrage, dass die Kombination eine sinnvolle Therapiemöglichkeit für eine bestimmte Gruppe von Patienten ist, so wie Sie es jetzt auch beschrieben haben, sondern wir haben uns die Frage gestellt, ob es für einen Vergleich von Therapien sinnvoll ist, in einer Studie diese beiden Therapien an der gleichen Patientengruppe zu vergleichen, weil, wie Sie eben auch ausgeführt haben, die Kombination von Fluticason und Salmeterol von der Tendenz eigentlich eine Therapiealternative für schwerer betroffene Patienten ist. Das war unsere Frage und nicht, ob das vielleicht so zugelassen ist oder auch eingesetzt wird. Es geht um die Frage: Ist es ein sinnvoller Vergleich in der Studie, um den Stellenwert von Tiotropium zu betrachten?

Claus Vogelmeier: In dem INSPIRE-Trial, den Sie angeführt haben, ist Folgendes gemacht worden: Ein klassisches Patientenkollektiv, das typischerweise mit einer Fixkombination behandelt wird – sie hatten Schweregrad III oder IV, schwer oder sehr schwer, und typischerweise eine Exazerbation vorher, also eine klassische Konstellation für eine Fixkombinationstherapie –, ist zwischen den beiden Therapiearmen aufgeteilt worden. Hinzu kommt das Phänomen, das Sie angesprochen haben: Sehr viele der Patienten bekamen inhalierbare Steroide, und in der Gruppe der Patienten, die mit Tiotropium behandelt worden sind, ist das inhalierbare Steroid abgesetzt worden. Das ist ein Phänomen, das wir aus einer Reihe von Untersuchungen kennen. Das Absetzen von Steroiden kann unter Umständen sehr eindruckliche Effekte für die Studienparameter haben, die man sich nachher anschaut. Das kann zu einer Verschlechterung der Situation führen.

Vor dem Hintergrund glaube ich, dass die Daten, die wir jetzt haben, die gestellte Frage nicht richtig beantworten, weil man ein relativ schmales Patientenkollektiv mit beiden Therapien behandelt hat. Dieses Studienkollektiv hat meines Erachtens für die eine Therapie wesentlich besser gepasst als für die Vergleichstherapie.

Norbert Banik: Wenn ich das noch einmal kommentieren darf: Alles, was gesagt wurde, unterstütze ich vollständig. Die Überschneidung der Kollektive ist, wie ich auch gesagt hatte, sicherlich gering. Die INSPIRE-Studie als solche hat sicher zusätzliche Nachteile, die sie für eine solche Nutzenbewertung in gewisser Weise noch weiterhin – zusätzlich zu der Schmalheit des Kollektivs – fraglich erscheinen lässt.

Es ist allerdings so: Wenn man überhaupt in diesen Vergleich hineingehen würde – das ist die Kernfrage, weshalb wir das aufgebracht haben, denn es kann im Rahmen der Therapieentscheidung durchaus eine Alternative sein –, dann findet man unter Umständen auch andere Studien. Ich habe zum Beispiel bei grober Suche noch eine weitere gefunden. Die Frage wäre dann: Nimmt man das auf? Dann müsste man dahin gehend auch systematisch recherchieren und gucken: Bleibt es nur bei INSPIRE, oder gibt es auch noch andere Dinge? Erst dann kann man beurteilen, wie es wörtlich gesagt worden ist: „... stellen im Rahmen der Therapieeskalation bei der Behandlung der COPD keine sinnvollen Therapiealternativen dar.“ Man kann auch sagen: Eskalation hin oder her, es gibt eine Patientenpopulation, für die es eine Therapiealternative darstellt. Dann ist die Frage, die das IQWiG basierend auf dem Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses beantworten muss, ob Sie das machen möchten oder nicht. Nach unserem Ermessen sollte es nicht so stehen bleiben, dass es sich generell um eine leere Menge von Patienten handelt.

Als Vorgriff auf den nächsten Tagesordnungspunkt: Auch in dem Zusammenhang ist es interessant, ob man einerseits etwas als eine Alternative darstellt, die überhaupt nicht in den Fokus der Bewertung passt, andererseits bei konkreter Betrachtung von Studien diese aber eigentlich gar nicht gangbare Alternative aber plötzlich gar nicht mehr betrachtet. Im Vorgriff auf den nächsten Tagesordnungspunkt finde ich die Entscheidung, ob man es nun berücksichtigen möchte oder nicht, wichtig.

Daniel Fleer: Können Sie die Patientengruppe, für die beide Therapien eine Alternative wären, noch einmal charakterisieren?

Norbert Banik: Meines Erachtens – wie gesagt, nach den neuen GOLD-Guidelines ist es gar nicht mehr an der Lungenfunktion festgemacht – gibt es einfach Patienten, die im Schweregrad in die Kategorie C gehören und zusätzlich häufig exazerbieren. In der „alten“ Nationalen VersorgungsLeitlinie gibt es den Überschneidungsbereich für die Patienten, für die Salmeterol zugelassen ist, ab und < 60 % FEV₁ predicted. Für diese kommt sowohl die Behandlung mit Tiotropium infrage als auch mit der Kombinationstherapie, auch wieder abhängig von der Exazerbationshäufigkeit der Patienten, was aber bisher bei der Studiauswahl kein unabhängiges Kriterium für das IQWiG war.

Peter Kardos: Ich weiß nicht, ob das methodologisch überhaupt zulässig ist. Die neue GOLD-Leitlinie ist ja vor 6 Wochen, vollständig erst vor 2 Wochen erschienen. Aber bis Sie dieses Verfahren durchgezogen haben und der Gemeinsame Bundesausschuss eine Entscheidung trifft, wird die Leitlinie wahrscheinlich in Deutschland auch in Form der Nationalen VersorgungsLeitlinien abgebildet werden. Es ist schon merkwürdig, dass in dieser Leitlinie tatsächlich Tiotropium und die Kombinationstherapie austauschbar für die Schweregrade C und D nebeneinander als Alternative dargestellt werden. Es ist ja die klassische exazerbierende Population. Wenn Sie heute eine Entscheidung treffen, und das wird dann in einem halben Jahr oder einem Jahr veröffentlicht und die Auswirkungen haben, dann wird man sagen: Das ist obsolet, weil wir jetzt ganz andere Gesichtspunkte benutzen. –

Ich überlasse es Ihnen, ich kann die Frage nicht beantworten, ob man noch neue Informationen heranziehen kann, wenn man einmal einen Strich gezogen hat.

Claus Vogelmeier: Ich möchte gerne einen Kommentar zu GOLD abgeben; ich bin nämlich einer der Autoren des GOLD-Papiers. Das ist keine Leitlinie, um mit einem Missverständnis aufzuräumen, es ist ein Positionspapier. Das ist der Versuch, die Szene durch neue Initiativen und Gedanken nach vorne zu bringen. Die Autoren haben im Vorwort schon ganz klar gesagt, dass sie nicht die Absicht haben, eine Leitlinie zu erstellen. Mit dem neuen Papier und allem, was darin steht, wird ein neues Denken ausgebreitet. Die Stimme des Patienten soll ins Boot geholt werden. Man möchte mehr Informationen haben, als nur die Lungenfunktion abzubilden, was bisher der wesentliche Maßstab war.

Der Therapiealgorithmus, der da abgebildet ist, ist de facto nicht evidenzbasiert; das muss man ganz klar sagen. Es ist eine Extrapolation der bisher vorhandenen Daten. Es sind auch keine direkten Vergleiche eingegangen. Es ist ein „Work and Progress“. Das heißt, man kann nicht sagen, dass das auf ewige Zeiten so fixiert sein wird, wie es jetzt darin steht. Man muss nun versuchen, die Aspekte, die darin aufgeführt sind, die nach vorne gedacht sind, mit Evidenz zu füllen. Das ist die Aufgabe der Zukunft. – Das nur, um das Missverständnis auszuräumen.

Thomas Glaab: Noch eine Anmerkung: Nach meinem Verständnis der neuen GOLD-Guidelines spielt die Lungenfunktion natürlich eine Rolle. Die Schweregradbetrachtung geht mit in die Risikoklassifikation ein. Das war bei den alten Guidelines der Fall – es hat sich etwas verschoben, was den Schweregrad betrifft –, und selbstverständlich ist der Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung nach wie vor Bestandteil der Betrachtung, auch in der Vierfeldertafel – Lungenfunktion, Exazerbation und Symptome.

Moderator Jürgen Windeler: Es ist auch unser Kenntnisstand, dass es sich nicht um eine Guideline handelt. Sie haben noch einmal explizit ergänzt, dass es nicht evidenzbasiert ist, sondern eher als Aufruf zu verstehen ist, das jetzt mit Evidenz zu füllen. Insofern kann man es sicherlich als interessante, wegweisende Idee nehmen, aber doch nicht als Grundlage für die Bewertung, die wir hier machen, ganz abgesehen davon – das ist auch thematisiert worden –, dass die Relativierung der Studie INSPIRE speziell noch andere Gründe hat und nicht nur diese.

Gibt es hierzu noch Fragen zu klären? Weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann kommen wir zu

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Begleitmedikation mit inhalativen Glucocorticoiden als potenzieller Effektmodifikator

Daniel Fleer: Die Begleitmedikation mit inhalativen Glucocorticoiden ist ein leitliniengemäßer Bestandteil der Therapie von schwer bis sehr schwer erkrankten Patienten mit erhöhtem Risiko für Exazerbationen. Den Schweregrad an sich haben wir im Vorbericht bereits als Effektmodifikator bewertet. Die Firma GlaxoSmithKline hat in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass ebendiese Begleitmedikation, die bei den meisten Studien erlaubt war, als Effektmodifikator Beachtung finden sollte.

Deswegen möchten wir die Frage an die Anwesenden richten: Welche zusätzlichen Informationen könnte man aus einer solchen Untersuchung zusätzlich zu der Betrachtung gewinnen, die wir ohnehin gemacht haben, nämlich des Schweregrads?

Norbert Banik: Dazu kann man mehreres sagen. Wie ich schon angedeutet habe, gibt es in gewisser Weise eine Brücke zum vorher diskutierten Tagesordnungspunkt. Wenn ich Studien für eine ganz bestimmte evidenzbasierte Bewertung eines Therapievergleichs vorliegen habe, und mindestens 50 % der Patienten in all diesen Studien haben eine unterliegende Therapie, die in der vorher diskutierten Frage als im Rahmen eines ganz neuen Therapiekonzeptes nicht nahtlos in solch einen Vergleich integrierbar gerade ausgeschlossen wurde, dann regen wir als Erstes an, zumindest die mögliche Effektmodifikation zu betrachten. Das ist sowohl in den Publikationen selber als auch in einer nachfolgenden Publikation der beiden anderen Studien, die nicht POET sind, passiert, wo es durchaus Hinweise darauf zu geben scheint. Das Zweite ist die wichtigere Frage: Effektmodifikator ja oder nein? Das kann man klären.

Die andere Frage ist, über welchen Therapievergleich wir überhaupt noch sprechen, wenn 50 bis 60 % der Patienten eine begleitende Therapie mit Steroiden haben. Kann man das dann noch in einer gemeinsamen Bewertung sinnvoll adressieren, oder muss man nicht sagen: „Mit oder ohne Steroide ist vielleicht doch ein Unterschied“? Die potenziell effektmodifizierenden Eigenschaften sowohl in Bezug auf die Effekte als auch die Häufigkeiten von Exazerbation zum Beispiel sind ja vorliegend.

In dem Zusammenhang möchte ich noch anfügen, dass das, was der Herr Kollege Claus Vogelmeier schon in Bezug auf Steroid-Withdrawal-Effekte bei der Studie POET gesagt hat, in gewisser Weise auch hier als Effekt der Tiotropium-Withdrawal-Vortherapie in Bezug auf Effektmodifikationen ein bisschen auffällig wird. In dem Zusammenhang erlangt das Argument: „Sind im Studienverlauf zusätzlich noch Steroide gegeben worden oder nicht?“ vielleicht besonderes Gewicht. Denn so wie es in dem Anhang zur Originalpublikation für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“, der hier bisher nicht untersucht wurde, den Anschein hat, sind zumindest potenziell effektmodifizierende Einflüsse erkennbar. Ob das für die anderen hier untersuchten Endpunkte auch der Fall ist, können wir natürlich nicht beurteilen.

Beate Wieseler: Zur Klärung eines Missverständnisses, wenn Sie diese Frage mit dem vorangegangenen Tagesordnungspunkt verbinden: Unser Problem bei dem Vergleich war nicht grundsätzlich der Einsatz von Corticosteroiden in dieser Studie, sondern die Tatsache, dass sie lediglich in einer Gruppe gegeben wurden. Das ist ja in den Studien, in denen Corticosteroide in beiden Gruppen als Begleittherapie gegeben werden, nicht der Fall. Zwischen diesen beiden Fragestellungen sehen wir schon einen Unterschied.

Es ist sicherlich so, dass man sich der Frage nähern kann: Gibt es einen Unterschied zwischen den Patienten, die Corticosteroide bekommen, und denen, die keine Corticosteroide bekommen? Unsere Frage war primär: Erwarten wir da andere Informationen, als wir sie ohnehin schon dadurch haben, dass wir den Schweregrad der Erkrankung als Effektmodifikator untersucht haben, weil die Corticosteroide insbesondere bei höherem Schweregrad eingesetzt werden? Ist es denkbar, dass die Effektmodifikation durch die Corticosteroide eine andere ist, als wir sie durch den Schweregrad sehen?

Norbert Banik: Denkbar ist es meines Erachtens auf alle Fälle, es ist sogar augenscheinlich. Wenn Sie sich die Hodder-Publikation ansehen, dann sieht man das ganz stark. Deshalb sollte man es zumindest diskutieren und überprüfen. Dieser Punkt ist als Anregung zu verstehen, weil im Berichtsplan Begleitmedikation als potenzieller Effektmodifikator bereits genannt wurde und hier dann plötzlich gar nicht mehr adressiert wurde.

Harald Kögler: In der Publikation von Hodder ist meines Wissens nicht untersucht worden, ob der COPD-Schweregrad auch den Unterschied erklären würde. Daher beantwortet das die Frage nicht, ob darüber hinaus noch eine zusätzliche Information gewonnen wird.

Norbert Banik: Darf ich direkt dazu kommentieren?

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Norbert Banik: Doch, das beantwortet sie eben gerade, weil der Schweregrad keine Effektmodifikation gezeigt hat und die Steroidbegleitmedikation in der Publikation eine zeigt. Damit ist das selbstevident.

Harald Kögler: Ich möchte dazu noch 2 Punkte diskutieren. Das eine ist: Mir ist noch nicht ganz klar, wo die medizinische Rationale dafür liegt, speziell ICS, also die inhalativen Corticosteroide, als Begleitmedikation zu evaluieren und nicht etwa schleimlösende Medikamente oder andere Bronchodilatoren, vielleicht Medikationen aus dem Nichtatemwegsbereich. Gibt es aus der Pharmakodynamik irgendwelche Hinweise, dass der Effekt von Tiotropium durch die Frage, ob hier Corticosteroide angewendet werden oder nicht, modifiziert werden könnte? – Das ist der Punkt, was die medizinische Rationale angeht.

Der andere Punkt betrifft das methodische Vorgehen. Denn die Anwendung von Corticosteroiden als Begleittherapie ist zum einen theoretisch ein Effektmodifikator, zum anderen aber auch ein theoretisch modifizierter Faktor durch die Effektivität der Therapie, die

in der Studie in der Vergleichsinterventionsgruppe untersucht wird. Es ist vorstellbar, dass bei sehr guter Krankheitskontrolle durch eine der beiden Interventionsgruppen eine vorbestehende Corticosteroidtherapie nicht mehr fortgesetzt werden muss oder dass bei einer Eskalation aufgrund einer Verschlechterung der Situation zusätzliche Corticosteroide eingebracht werden. Es ist natürlich methodisch schwierig, wenn man einen Faktor hat, der einerseits als potenzieller Modifikator untersucht wird, aber andererseits auch selbst durch die Effektivität der Therapie modifiziert wird.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es dazu weitere Wortmeldungen? – Herr Banik.

Norbert Banik: Ich kann dem zustimmen, dass es selbstverständlich nicht auf die Steroide beschränkt sein soll. Andere Medikamente aus dem Nichtatemwegs- oder dem Nicht-COPD-Bereich würde ich da nicht hinzuziehen. Ich weiß nicht, wie diese Idee ins Spiel gekommen ist, aber so weit würde ich nicht gehen, wollten wir auch nicht gehen. Die anderen kommen aber auch infrage. Insgesamt sind hier Begleitmedikationen nicht als Effektmodifikator untersucht worden, deshalb kommen die anderen natürlich genauso in Betracht. – Das wollte ich dazu noch anmerken.

Moderator Jürgen Windeler: Könnten Sie zu der Frage der methodischen Herausforderung, was die Effekte angeht, noch etwas sagen?

Norbert Banik: Können Sie das noch einmal ganz kurz anreißen?

Harald Kögler: Es ging darum, dass der Faktor, der als potenzieller Modifikator untersucht werden soll, durch die Effektivität der Therapie gleichzeitig ein potenziell modifizierter Faktor ist.

Norbert Banik: Auch das kann natürlich so sein. Soweit ich sehen kann, sind die Studien vom Design keine Steroid-Tapering-Studien gewesen. Deshalb kann ich anhand der mir vorliegenden Daten gar nicht beurteilen, ob man noch differenzielle Dosierungseffekte und Nachlassen von Steroiddosen beobachten könnte. Dann könnte man das natürlich zu einem eigenen Endpunkt erheben. Das ist mir nicht bekannt. Aber Sie haben völlig recht: Diese beiden Punkte hängen hier auch zusammen. Ich kann nur auf die Baselinemedikation eingehen, weil die publiziert ist. Bei Baseline waren die Raten vergleichbar.

Friedhelm Leverkus: Ich würde die Auffassung des IQWiG teilen. Wenn man vom Effektmodifikator spricht, dann muss das etwas sein, das vor der Therapie liegt. Andererseits ist es nicht zu trennen. Dann haben wir Schwierigkeiten, die Randomisierung beizubehalten. – Punkt 1.

Punkt 2: Sie haben gesagt, dass da keine signifikante Interaktion ist.

Norbert Banik: Das habe ich nicht gesagt. Ich habe es nur nicht geprüft.

Friedhelm Leverkus: Ja, gut. Wenn das nur aufgrund unterschiedlicher Raten nicht vorliegt, ist es auch schwierig zu behaupten, dass ein Effekt in der Publikation zu sehen sei.

Norbert Banik: Mit Schwierigkeiten habe ich keine Schwierigkeiten. Sicher mag das schwierig sein. Nur, es ist erstens nicht geprüft worden, zweitens bin ich nicht derjenige, der Interaktionstests rechnet, und drittens handelt es sich offensichtlich vom Patientenkollektiv her, wenn man sich die Raten ansieht, doch um sehr unterschiedliche Exazerbationshäufigkeiten. Dem würde ich gerne noch nachgehen, sozusagen unter einem noch früheren Tagesordnungspunkt sagen, dass wir das doch bitte schön in einem medizinischen Kontext nicht nur statistisch bewerten, sondern auch mit dem klinischen Auge. Dann können wir fragen: Haben wir da überhaupt eine homogene Patientenpopulation, auch wenn irgendein Homogenitätstest und irgendein Interaktionstest uns vielleicht a priori keinen großen Hinweis gibt? Das war der Versuch.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, das war jetzt eine allgemeine Bemerkung, bei der ich versucht bin, sie auch allgemein zu beantworten, aber das gehört nicht in diese Erörterung. Insofern würde ich jetzt, wenn wir keine Fragen mehr haben, ich keine weiteren Wortmeldungen wahrnehme, diesen Punkt als geklärt im Sinne von „wir haben die Standpunkte besser verstanden“ ansehen.

Wir kommen dann zu

4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes / Verabschiedung

Gibt es Wortmeldungen von Ihnen? – Bitte schön.

Peter Kardos: Mein größtes Problem bei der ganzen Bewertung ist, dass sie zwar wissenschaftliche Gesichtspunkte absolut korrekt abbildet – ein paar Ergänzungen haben wir schon diskutiert –, aber das Problem für den klinischen Anwender ist, dass klinische Gesichtspunkte gar nicht berücksichtigt werden. Ich habe ein paar Punkte aufgeführt. Ich meine, der Gemeinsame Bundesausschuss sollte doch eine Entscheidung treffen, was für die Praxis gilt und nicht für die Zulassung. Insofern müsste man über die randomisierten kontrollierten Studien hinaus schauen, wie die Therapie in der Praxis im Unterschied zu Vergleichstherapien abschneidet. Das ist der berühmte Unterschied zwischen Efficacy und Effectiveness. Es gibt eine Reihe von Publikationen, die besagen, dass das nicht das Gleiche ist. Ich glaube – Sie beraten den Gemeinsamen Bundesausschuss –, das ist kein spezifisches Problem von Tiotropium. Es fehlen einfach Daten, oder sie werden methodisch ausgegrenzt, die zum Beispiel für die Compliance, Adherence, für die praktische Anwendung der Medikamente eine Rolle spielen.

Es gibt weitere Gesichtspunkte, die wissenschaftlich vielleicht interessant sind – ich habe das auch mit Interesse gelesen –, aber andererseits für die Praxis: ein Vergleich mit Indacaterol, einer Substanz, die für den Kassenpatienten praktisch nicht mehr verschreibbar ist, weil die Zuzahlung so hoch ist, dass sie 90 % der Patienten nicht akzeptieren. Dann nützt es mir nichts, ob Indacaterol besser oder schlechter ist, ich kann es nicht verschreiben. Das ist keine Alternative.

Dasselbe bezieht sich – das haben wir auch ausgeführt – auf eine hohe Salmeterol-Dosis, die niemand verwendet, selbst wenn die Zulassung, die vor 20 Jahren erteilt wurde, das noch deckt. Aber dadurch wird die Lebensqualität schlechter. Es mag sein, dass die hohe Dosis Salmeterol genauso gut ist oder besser, aber sie ist nicht verwendbar.

Wenn Sie den Gemeinsamen Bundesausschuss beraten, der gerade über diese Gesichtspunkte entscheiden soll, dann wird es nicht ausreichen, dass Sie sagen: In RCTs passiert das und das.

Dieter Köhler: Unabhängig davon haben wir viel Ähnliches hineingeschrieben in der Art, dass die intrinsische Validität hoch, aber die extrinsische ganz niedrig ist, und das gilt vor allem bei COPD für die realisierte Therapie. Sie können auf der einen Seite natürlich nicht alles abdecken – das ist nicht zu schultern, das ist völlig klar –, auf der anderen Seite gehört aber in die Zusammenfassung der Satz, dass sich das auf diese untersuchte Population beschränkt, die oft mit dem „real Life“ wenig zu tun hat. Ich hatte auch einige Literatur dazu zitiert. Es sollte wenigstens die Möglichkeit geöffnet sein – auch als Beratungsorgan für den Bundesausschuss –, dass zumindest solche salomonischen Formulierungen gewählt werden, die die Therapie, die vor Ort praktiziert wird, die auch rational praktiziert wird, nicht blockieren.

Peter Kardos: Ich glaube, das ist der gangbare Weg, zumal Studien, die Real-Life-Situationen bei COPD-Therapie abbilden, wahrhaft rar sind.

(Dieter Köhler: Naturgemäß!)

Ich sehe schon ein, dass Sie sich nicht darauf stützen können, aber die diplomatische Lösung wäre vielleicht gut. Es gibt sicherlich Studien, die zeigen, dass die extrinsische Validität im Gegensatz zu der intrinsischen Validität bei COPD-Studien extrem schlecht ist. Das ist vielleicht auf 5 % der Gesamtpopulation zu beziehen, die bei COPD behandelt werden, in Neuseeland zum Beispiel.

Moderator Jürgen Windeler: Nur allgemein: Wir können das dem Gemeinsamen Bundesausschuss in dem Bericht oder in getrennter Form noch einmal so übermitteln. Ich vermute auch, dass unsere eigenen beteiligten Sachverständigen das genauso sehen würden. Wir bräuchten es dem Gemeinsamen Bundesausschuss gar nicht zu übermitteln, er wird es wahrscheinlich selber wissen. Das löst auch das Problem nicht – unser Problem nicht, denn wir werden die Nutzenbewertung auf den aussagekräftigen Studien aufbauen, die da sind, und für den Gemeinsamen Bundesausschuss absehbar auch nicht, denn auch der Gemeinsame Bundesausschuss wird sich auf die Studien stützen, die vorliegen.

Wenn es, wie Sie beschreiben, zu dem, was man beliebt „Effectiveness“ zu nennen, und dem, was man sozusagen im heute üblichen Alltag tut, keine Studien gibt – ich sage ausdrücklich dazu: keine aussagekräftigen Studien –, dann wird man in der Bewertung ein Problem bekommen. Insofern ist dann vielleicht ein Papier, das ein bisschen deutlich macht: „Das und das kann man sich gut vorstellen, aber es fehlt an den und den Ecken an aussagekräftigen Studien, um die Evidenz zu unterstützen“, besonders wertvoll, um darauf hinzuweisen: Solche Studien sollten gemacht werden.

Ich bin mir über alle Probleme, die damit zusammenhängen, klar. Nur, ich bitte Sie auch zu akzeptieren, dass wir uns – das gilt für den Gemeinsamen Bundesausschuss letztlich genauso – auf der Basis der vorhandenen Studien bewegen müssen. Ob man mit salomonischen Formulierungen der Versorgung einen Gefallen tut, muss ich dem Gemeinsamen Bundesausschuss überlassen. Wir werden uns darauf konzentrieren, den Nutzen mit den Studien zu bewerten und bewerten zu müssen, die da sind. – Das war der eine Punkt.

Andere Punkte, die Sie jetzt ansprechen, was die Praxis angeht, kann ich nachvollziehen, sie sind teilweise aber sowohl durch die Stellungnahme selber als auch jetzt durch die Mitschrift der Erörterung beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu platzieren. Dazu dienen sowohl dieser Austausch als auch die schriftlichen Stellungnahmen. – Bitte.

Peter Kardos: Herr Windeler, ich habe den Eindruck bzw. die Befürchtung, dass der Gemeinsame Bundesausschuss, ein Gremium, das zum größten Teil aus Laien

zusammengesetzt ist, auf diese Lücke nicht aufmerksam wird, wenn das nicht ausdrücklich in dem Bericht oder in einem Begleitschreiben steht. Das ist unsere Befürchtung.

Moderator Jürgen Windeler: Zu der Aussage, dass sich der Gemeinsame Bundesausschuss aus Laien zusammensetzt, will ich mal sagen: aus pulmologisch nicht so Versierten.

Peter Kardos: Richtig. Aber es sind natürlich auch stimmberechtigte Laienvertreter – Patientenvertreter, juristische Vertreter usw. – da.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt nur auf die Ärzteseite geguckt.

In der Tat ist es so: Die Stellungnahmen gehen an den Gemeinsamen Bundesausschuss, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss über Ihre Stellungnahmen – er liest die in der Regel auch – auf das Problem aufmerksam wird. Wir können gegebenenfalls überlegen, ob wir in einem Schreiben noch einmal speziell auf diese Stellungnahmen und besondere Aspekte hinweisen. Aber der entscheidende Punkt ist – das möchte ich noch einmal in aller Klarheit sagen –: Wir werden das nicht in irgendeiner Form im Abschlussbericht thematisieren können, auch deshalb nicht, weil man bei einer solchen Feststellung, dass die durchgeführten Studien in ihren Rahmenbedingungen und Patientengruppen nicht mehr der heutigen Versorgungssituation entsprechen, erst einmal belastbare Daten über die heutige Versorgungssituation haben müsste. Dann kann man sehen, wie man das bewertet. Nach aller Erfahrung, die ich habe – nicht auf Ihrem Gebiet –, gibt es solche Daten zu der Versorgungssituation nur sehr marginal. Insofern werden der Abgleich und das Feststellen einer Diskrepanz auch nicht ganz einfach sein.

Gibt es noch Wortmeldungen? – Herr Banik.

Norbert Banik: Ich habe noch einen Punkt zu „Sonstiges“, der nicht inhaltlicher Natur ist. Ich möchte vorausschicken, dass es sich um eine ausgesprochene Ausnahme handelt. Der Prozess der Einladung zu der heutigen wissenschaftlichen Erörterung war ausgesprochen ungünstig. Wenn am 22. Dezember um 18:34 Uhr eine Benachrichtigung herausgeschickt wird – sehr viele sind dann schon nicht mehr da –, und man darf nur bis zum 30., der zwischen den bekannten Feiertagen liegt, überhaupt mitteilen, dass man teilnimmt, dann ist das Ganze etwas schwierig. Zumal habe ich das Ganze – wenn ich das sagen darf, Sie wissen, ich komme sehr oft und sehr gern hierher – nur durch einen weiteren Fehler des IQWiG überhaupt bekommen, indem nämlich versehentlich eine E-Mail von Novartis an mich weitergeleitet wurde. Sonst hätte ich von dem Termin bis zum 30. oder bis zum heutigen Tage gar nicht erfahren.

Ich habe das auch noch einmal zurückgeschrieben. Das IQWiG sah sich vom 22. Dezember bis zum heutigen Tage nicht in der Lage, darauf zu antworten. Wenn wir uns ansehen, wie die Erörterung heute gelaufen ist, wäre sie sehr kurz gewesen, wenn allein aufgrund dieser prozessualen Dinge eine ganze Firma nicht hätte teilnehmen können. Deshalb noch einmal die Bitte – wie gesagt, das ist das erste Mal passiert –, die Zeiten doch etwas günstiger zu wählen.

Beate Wieseler: Herr Banik, es ist sicherlich richtig, dass das zwischen den Jahren immer etwas schwieriger ist als sonst. Wir gehen andererseits davon aus, dass Sie, wenn Sie uns einen Ansprechpartner in dem laufenden Stellungnahmeverfahren nennen, dann sicherstellen, dass die Mails weitergeleitet werden, um damit umzugehen. Das hat eigentlich keinem weiteren Beteiligten ein Problem gemacht. Aber es ist richtig, zwischen den Jahren ist es immer schwieriger, als wenn es in der etwas günstigeren Arbeitszeit läuft.

Moderator Jürgen Windeler: Wir nehmen den Hinweis auf.

Daniel Fleer: Ich möchte noch ergänzen, dass der Rückmeldetermin keine Frist ist. Das heißt, das war kein Ausschlusskriterium. Wenn Sie heute Morgen gesagt hätten: „Ich komme noch“, dann wären Sie auch noch dabei gewesen. Das ist keine Ausschlussfrist gewesen, sondern eine Bitte, bis dahin eine Rückmeldung zu geben.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal danke für den Hinweis. An den anderen 335 Tagen des Jahres ist das einfacher und war vielleicht, wie Herr Banik auch beschrieben hat, eine Ausnahme. Dafür werden wir uns jedenfalls einsetzen.

Es gibt noch zwei Wortmeldungen. – Bitte schön.

Claudia Mailänder: Ich habe eine grundsätzliche Frage. Was wird mit Daten passieren, die nach dem 13. April 2010 veröffentlicht wurden und angefordert wurden?

Beate Wieseler: Darf ich nachfragen, was am 13. April 2010 geschehen ist?

Claudia Mailänder: Das war die Deadline für die Literaturrecherche für die Bewertungsgrundlage.

Daniel Fleer: Für den Abschlussbericht ist eine Nachrecherche durchgeführt worden.

Simone Hiltl: Vielleicht kann ich das noch spezifizieren. Sie hatten bei der Firma Novartis noch einen ganz speziellen Studienbericht angefragt. Wir möchten fragen, inwieweit dieser Bericht in den Abschlussbericht eingeht und inwieweit noch eine Möglichkeit zur Stellungnahme bezüglich der neuen Daten, die den anderen Beteiligten logischerweise so nicht zur Verfügung stehen, gegeben wird.

Moderator Jürgen Windeler: Das waren zwei Fragen. Erstens: Gehen Informationen aus dem Studienbericht, der uns offenbar vorliegt, in den Abschlussbericht ein?

Simone Hiltl: Den wir Ihnen zugeschickt hatten.

Moderator Jürgen Windeler: Können wir die Frage beantworten?

Daniel Fleer: Die Studie wurde im Rahmen der Nachrecherche identifiziert, und entsprechend wird sie in den Bericht eingehen, wenn die Daten vollständig sind.

Die zweite Frage war, ob das zu einem erneuten Stellungnahmeverfahren führt. Das ist nicht der Fall. Wir ergänzen in dem Bericht die neuen Daten, die im Rahmen des Abschlussberichts identifiziert sind. Dazu gibt es aus gutem Grunde kein Stellungnahmeverfahren, weil wir dann nie mehr aus den Stellungnahmeverfahren herauskämen.

Moderator Jürgen Windeler: Sind Ihre Fragen damit beantwortet?

Simone Hiltl: Ja.

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben noch eine Wortmeldung?

Helen Hager: Ich wollte explizit noch einmal auf die Bewertung Respimat gegen HandiHaler hinweisen und ausführen – wie auch in der Stellungnahme geschehen –, dass es zum heutigen Zeitpunkt noch keine abschließende Bewertung geben kann, ganz besonders vor dem Hintergrund, dass – auch nach April veröffentlicht, wir haben es in der Stellungnahme angesprochen – eine Meta-Analyse von Singh erschienen ist, die einen Verdacht auf eine erhöhte Mortalität durch Verwendung des Respimaten zulässt. Das IQWiG kommt in den eigenen Analysen zu anderen Ergebnissen, aber es muss erwähnt werden, dass die Unterschiede in den Ergebnissen auf methodischen Unterschieden in der Studienselektion, in der statistischen Auswertung und der Zählweise basieren und dass es sowohl bei Singh als auch in den Analysen des IQWiG einen Trend oder zumindest eine Tendenz gibt, die sich abzeichnen, dass unter Verwendung des Respimaten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko vorliegen könnte, ganz egal ob man Singh oder das IQWiG heranzieht.

Ich würde gerne einen Satz aus dem Bericht selber zitieren, den ich nur unterstreichen kann: Es ist durchaus möglich – jetzt beginnt das Zitat –,

„dass die jetzige Schlussfolgerung nur auf die zu geringe Präzision der Schätzung zurückzuführen ist, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die absolute Anzahl der Todesfälle unter Tiotropium in allen Analysen der Respimat-Studien höher ist als unter Placebo“.

So weit das Zitat aus dem Studienbericht. Gerade vor diesem Hintergrund würde ich ganz stark und dringend empfehlen, dass die Ergebnisse der bereits laufenden und direkten Vergleichsstudie Respimat gegen HandiHaler mit 17 000 Patienten unbedingt noch zu berücksichtigen sind, um hier zu einer fundierten Einschätzung zu kommen, gerade weil in dieser Studie auch die Mortalität ein spezifizierter Endpunkt ist.

Moderator Jürgen Windeler: Wann sind die Ergebnisse der Studie zu erwarten?

Helen Hager: Laut ClinicalTrials.gov läuft die Studie seit Mai 2010, und die Ergebnisse wären im August 2013 zu erwarten.

Moderator Jürgen Windeler: Dann ist die Antwort auf Ihre Empfehlung klar. Auf eine Studie, die nach momentanem Stand 2013 eventuell ihre Ergebnisse produziert, werden wir für den Abschlussbericht nicht warten können.

Helen Hager: Das ist natürlich eine zeitliche Komponente, die hier einfließt. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass Sie zu dem jetzigen Moment noch keine abschließende Evaluation RespiMAT gegen HandiHaler postulieren können.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, den Hinweis nehmen wir auf. – Danke.

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich sehr herzlich, dass Sie gekommen sind, dass Sie Ihre Fragen an uns gestellt haben und unsere Fragen beantwortet haben. Ich denke, wir sind noch ein Stück schlauer geworden, was die Interpretation der Stellungnahmen angeht. Noch einmal vielen Dank dafür, dass Sie uns geholfen haben.

Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
1.1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	A 2
1.2 Deutsche Atemwegsliga e. V. und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.....	A 64
1.3 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	A 70
1.4 Novartis Pharma GmbH.....	A 76
1.5 Pfizer Deutschland GmbH	A 81
1.6 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	A 143

1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

1.1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Autoren:

Geier, Silke

Kögler, Harald

Leimer, Inge

**Stellungnahme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
(im Folgenden „Boehringer Ingelheim“) zum Vorbericht
der Bewertung A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ des IQWiG
vom 2. November 2011**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
Einleitung	3
1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien	4
1.1 Bewertung der INHANCE-Studie (CQAB149B2335s).....	4
1.2 Einschränkung des Belegs für den Zusatznutzen von Tiotropium versus Salmeterol auf die Dosierung von 100 µg/Tag.....	7
2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien oder Daten.....	8
2.1 Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium: TDI	8
3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige Fragestellungs-bezogene Eignung und Validität	10
3.1 Vergleichbarkeit der Wirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten	10
4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung	15
4.1 Nichtberücksichtigung von „Exazerbationen“ bzw. „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ als Schadensparameter bei der Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen:	15
Fazit	17
Literaturverzeichnis.....	19
Anhangsverzeichnis.....	21

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ICH	Richtlinien der "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use"
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
PROs	patient-reported outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
POET	Prevention of Exacerbations with Tiotropium
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnoea Index

Einleitung

Das IQWiG hat am 2. November 2011 den Vorbericht zum Auftrag A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ veröffentlicht und zur Anhörung gestellt.

Boehringer Ingelheim begrüßt, dass das IQWiG u.a. die folgenden Vorteile von Tiotropium anerkennt: Im Vorbericht wird der Nutzen von Tiotropium (HandiHaler® und Respimat®) in der Dauertherapie der COPD bestätigt. Insbesondere gilt der Zusatznutzen von Tiotropium HandiHaler® gegenüber Salmeterol als belegt. Darüber hinaus wird ein Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen gegenüber Ipratropiumbromid konstatiert.

Zusätzlich zu der bereits abgegebenen Stellungnahme von Boehringer Ingelheim zum vorläufigen Berichtsplan kommentiert Boehringer Ingelheim nachfolgend den Vorbericht.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Bewertung der INHANCE-Studie (CQAB149B2335s)

Das IQWiG attestiert einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol 300 µg bezüglich des Symptoms Atembeschwerden (TDI), sowie gegenüber Indacaterol 150 µg bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ). Dabei beruhen die vermeintlichen Überlegenheitsaussagen zugunsten von Indacaterol auf einer einzigen Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotential (INHANCE, CQAB149B2335s).

Nach Auffassung von Boehringer Ingelheim ist die INHANCE-Studie aufgrund ihres Studiendesigns nicht geeignet, wissenschaftlich hinreichend abgesicherte vergleichende Aussagen zwischen Tiotropium und Indacaterol in Bezug auf patient-reported outcomes (PROs), wie SGRQ und TDI zu begründen. Daher ist die Herleitung selbst eines Anhaltspunktes für einen größeren Nutzen von Indacaterol gegenüber Tiotropium einzig aus der INHANCE-Studie nicht gerechtfertigt.

In der INHANCE Studie wurden Indacaterol (sowohl in der Tagesdosis von 150 µg als auch 300 µg) und Tiotropium unter unterschiedlichen Bedingungen untersucht: Während Indacaterol und Placebo doppelblind aus dem gleichen Inhalationsgerät (Breezhaler) verabreicht wurden, erfolgte die Gabe von Tiotropium unverblindet, also offen aus dem HandiHaler®.

Diese unterschiedlichen Bedingungen gewinnen insbesondere für den Vergleich von subjektiven, sogenannten patient-reported outcomes, wie des Symptoms Atembeschwerden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, an Bedeutung. Diesbezüglich heißt es in den von der EMA adaptierten ICH-Richtlinien "Statistical Principles for Clinical Trials"¹:

"In single-blind or open-label trials every effort should be made to minimise the various known sources of bias and primary variables should be as objective as possible."

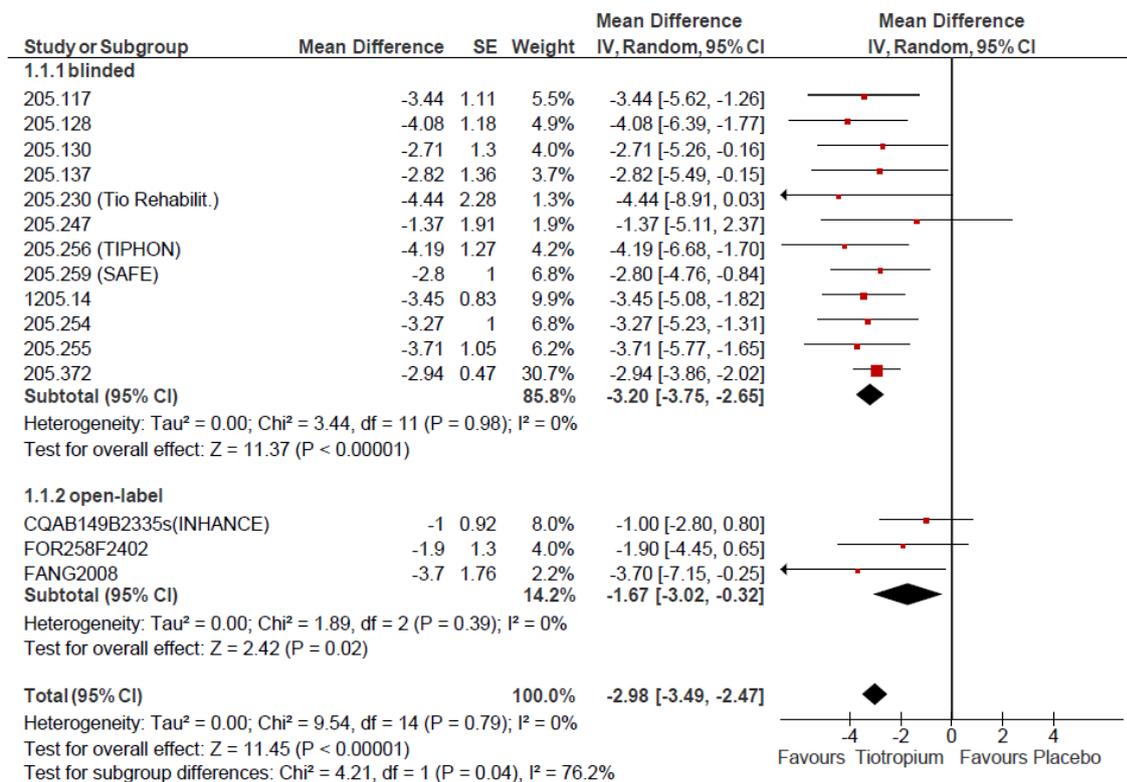
Somit sind Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen der Erkrankung aufgrund ihrer subjektiven Natur aus offenen Studienvergleichen von fragwürdiger Validität, wie auch das IQWiG in seinem Methodenpapier anerkennt (Allgemeine Methoden Version 4.0, Punkt 3.2.4 Patientenberichtete Endpunkte, S. 43).

Das IQWiG prüft potenzielle Effektmodifikatoren, z.B. Subgruppenmerkmale oder Spezifika der Behandlung (Vorbericht A05-18, Punkt 4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren, S. 19). Als ein möglicher Effektmodifikator ist in diesem Sinne auch das Studiendesign (offene versus verblindete Verabreichung von Tiotropium) zu sehen. Boehringer Ingelheim hat deshalb beispielhaft für die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht, ob das Studiendesign (offen oder verblindet) ein potenzieller Effektmodifikator für die SGRQ-Ergebnisse im Vergleich Tiotropium versus Placebo ist. Zu diesem Zweck

wurden die vom IQWiG bereits identifizierten Einzelstudien mit offener Gabe von Tiotropium (CQAB149B2335s², FOR258F2402³ sowie Fang 2008⁴) den 12 Studien mit verblindeter Tiotropiumgabe gegenübergestellt. Der gemäß IQWiG-Methodik durchgeführte Interaktionstest zeigt für die Mittelwertdifferenzen im SGRQ Total-Score einen Nachweis (p=0,04) und für die SGRQ-Non-Responderraten einen Hinweis (p=0,07) auf eine Effektmodifikation durch das Studiendesign (offen oder verblindet).

1 Tiotropium vs Placebo

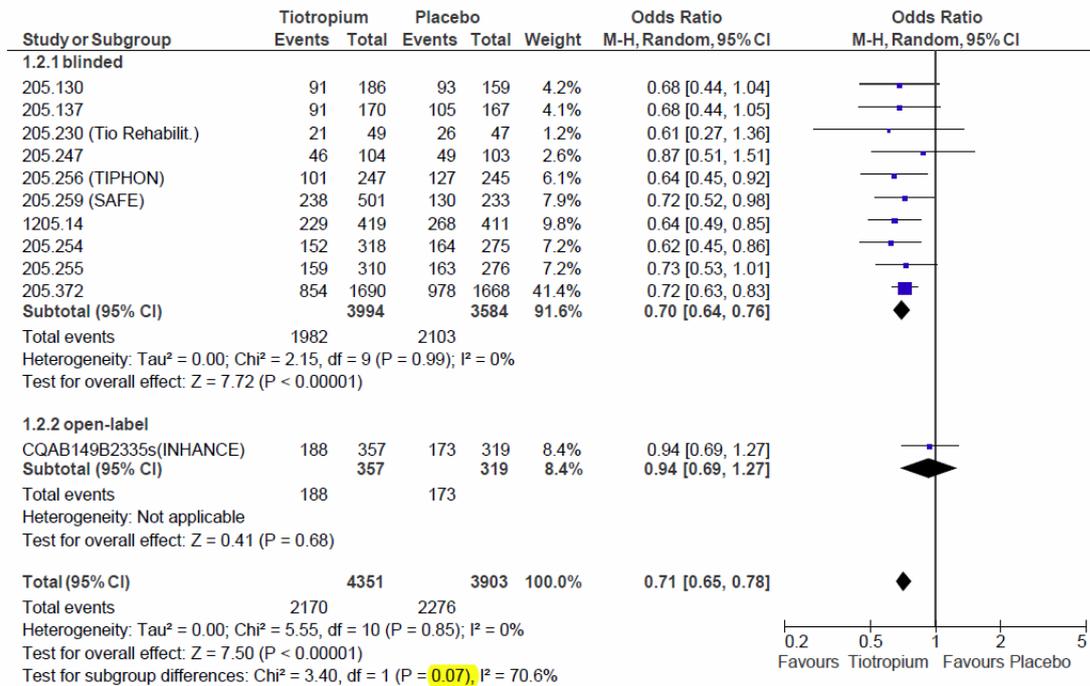
1.1 SGRQ - Total Score



IQWiG A05-18 Vorbericht:
Stellungnahme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
30. November 2011

1 Tiotropium vs Placebo

1.2 Non-Responserraten



Folglich wird in den vom IQWiG bewerteten Studien das Ausmaß des beobachteten Effekts von Tiotropium auf die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo von der Art der Verabreichung von Tiotropium (offen oder verblindet) dahingehend modifiziert, dass die Wirksamkeit von Tiotropium auf diesen patientenorientierten Endpunkt bei offener Verabreichung von Tiotropium systematisch unterschätzt wird. Da in der INHANCE-Studie die beiden Dosierungen von Indacaterol auf die gleiche Art und Weise verabreicht wurden wie Placebo, ist auch eine relevante Beeinflussung der Effektgröße von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol anzunehmen.

Darüber hinaus wird offensichtlich auch vom Hersteller von Indacaterol die Notwendigkeit eines confirmatorischen, doppelblinden Vergleichs mit Tiotropium gesehen. In der INVIGORATE-Studie (NCT00845728), wird Tiotropium mit 150 µg Indacaterol gemäß Angaben im Studienregister doppelblind über die Laufzeit eines Jahres hinsichtlich Lungenfunktion und des patientenrelevanten Endpunkts Exazerbationen verglichen. Der Abschluss der Studie ist für Mitte 2012 geplant.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00845728?term=INVIGORATE&rank=1>)

Zusammenfassend können aus der INHANCE Studie zwar für den Vergleich von Indacaterol in beiden eingesetzten Dosierungen jeweils gegenüber Placebo gesicherte Aussagen abgeleitet werden. Die Vergleiche von Indacaterol bzw. Placebo mit Tiotropium besitzen jedoch

keinerlei confirmatorische Bedeutung. Somit kann unseres Erachtens auf dem Boden dieses nicht verblindeten Vergleichs von Indacaterol und Tiotropium, wie in der INHANCE-Studie geschehen, keine Aussage zum Nutzen der beiden Präparate auf subjektive Endpunkte (Lebensqualität und Symptome der Erkrankung) gemacht werden. Gemäß der oben beschriebenen Interaktionsanalyse liegt in der INHANCE-Studie eine einseitige Verzerrung zuungunsten von Tiotropium vor, sodass die Voraussetzungen für einen fairen Vergleich nicht gegeben sind. Boehringer Ingelheim verweist in diesem Zusammenhang auch auf ein rechtskräftiges Urteil des Landgerichts Hamburg vom 08.04.2010 (Aktenzeichen 327 O 14/10, siehe Anhang 1), in dem der INHANCE-Studie für alle vergleichenden Aussagen von Indacaterol gegenüber Tiotropium aus den aufgeführten Gründen die hinreichende wissenschaftliche Evidenz abgesprochen wurde.

1.2 Einschränkung des Belegs für den Zusatznutzen von Tiotropium versus Salmeterol auf die Dosierung von 100 µg/Tag

Das IQWiG beschränkt den Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium versus Salmeterol hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen auf die Standarddosis von 100 µg/Tag. Für die in Deutschland ebenfalls zugelassene Dosierung von maximal 200 µg Salmeterol täglich nimmt das Institut keine Bewertung vor, da keine vergleichenden Untersuchungen vorliegen.

Das IQWiG stellt im Vorbericht (A05-18, Punkt 6.2.2, Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen, S. 296) fest, dass in den drei bewertungsrelevanten direkten Vergleichsstudien von Tiotropium gegenüber Salmeterol aufgrund der festgelegten Dosierung von Salmeterol (100 µg/Tag) zumindest für die Patienten mit schwerer COPD „*nicht von einer optimierten Anwendung von Salmeterol*“ ausgegangen werden kann. Zwar wird in der Fachinformation empfohlen „*bei stärkeren Beschwerden*“ die Dosis auf Anweisung des Arztes auf 200 µg Salmeterol täglich zu erhöhen, jedoch gibt es auch folgenden Hinweis: „*Tremor und Tachykardien treten häufiger auf, wenn Dosen über 2-mal täglich 50 µg angewandt werden.*“⁵ Das Auftreten einer erhöhten Anzahl von Nebenwirkungen, insbesondere Tremor unter Salmeterol 200 µg/Tag zeigte sich auch in einer von Boyd et al. (1997) publizierten Studie⁶, die über 16 Wochen Salmeterol 100 µg/Tag mit Salmeterol 200 µg/Tag und Placebo verglich. In dem zur selben Studie publizierten Kongressabstrakt⁷ wird sogar ausdrücklich über ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Tremor unter der höheren Salmeterol-Dosierung berichtet.

Weiterhin wirft das IQWiG die Frage auf, „*ob die flexible Dosierung von Salmeterol einen Einfluss auf den Effekt beim Vergleich von Tiotropium hinsichtlich Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen*“ hat. Hier ist zunächst darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation eine Dosiserhöhung nur auf Anweisung des Arztes erfolgen soll, d.h. im Rahmen eines festen Therapieschemas, nicht jedoch in Form einer flexiblen, bedarfsweisen Anwendung durch den Patienten. Somit gibt die Studie von Boyd et al. (1997)⁶ einen wesentlichen Hinweis für die Bewertung der Hochdosistherapie. Die Autoren berichten

in der Patientengruppe mit Salmeterol 200 µg/Tag sogar numerisch mehr Exazerbationen im Vergleich zur Gruppe mit 100 µg Salmeterol/Tag. Auch bei der Untersuchung der Lebensqualität fand sich in einer Publikation zu derselben Studie (Jones 1997)⁸ im Vergleich zu Placebo nur für die Standarddosierung (100 µg/Tag) ein statistisch signifikanter Effekt auf den SGRQ-Gesamtpunktwert (Mittelwertdifferenz zwischen den Gruppen: 5,4 Einheiten). In der Hochdosisgruppe (200 µg/Tag) dagegen lag kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo vor (Mittelwertdifferenz zwischen den Gruppen: 0,9 Einheiten). Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen von Salmeterol war mit einer Mittelwertdifferenz von 4,5 Einheiten statistisch signifikant zugunsten der mit Salmeterol in Standarddosierung (100 µg/Tag) behandelten Patienten. Somit liefert diese einzige verfügbare Studie mit einem direkten Vergleich zwischen den beiden Salmeterol-Dosierungen für zwei patientenrelevante Zielgrößen keinerlei Grundlage für die Vermutung, dass es sich bei der Hochdosistherapie um eine optimierte Anwendung handeln könnte. Ganz im Gegenteil finden sich aufgrund der Effekte auf die Lebensqualität und die berichteten unerwünschten Ereignisse Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen sowie ein geringeres Schadenspotenzial der Standarddosierung.

Bei der Festlegung der Dosierung von Salmeterol in der Planungsphase der POET-COPD®-Studie (205.389) wurden diese verfügbaren Vergleichsdaten zugrunde gelegt. Unter anderem aufgrund des oben beschriebenen Hinweises auf numerisch weniger Exazerbationen unter der Standarddosierung wurde in der Exazerbationsstudie POET-COPD® die in unserer Einschätzung besser verträgliche Dosierung für den direkten Vergleich mit Tiotropium gewählt. Daher ist nach Auffassung von Boehringer Ingelheim die Einschränkung der vergleichenden Nutzensaussage von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Salmeterol-Dosierung nicht gerechtfertigt.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien oder Daten

2.1 Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium: TDI

Das IQWiG hat im Vorbericht den Vergleich Tiotropium versus Ipratropium hinsichtlich des Endpunktes COPD-Symptome auf den Vergleich des mittleren TDI-Focal Score bei Studienende nach einem Jahr begrenzt und keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium feststellen können. Es gab zwar einen statistisch signifikanten Unterschied im mittleren TDI-Focal Score bei Studienende, doch lag für diesen bei der Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) das 95%-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.

Boehringer Ingelheim bedauert, dass es dem IQWiG auf Grundlage der eingereichten Studienunterlagen nicht möglich war, zusätzlich zum Vergleich des mittleren TDI-Focal Score zu Studienende auch eine Analyse der TDI-Responder (TDI-Focal Score ≥ 1) auf

Einzelstudienbene vorzunehmen. Bislang standen dem IQWiG nur aggregierte Daten aus einer gepoolten Auswertung der beiden berücksichtigten Studien zur Verfügung. In den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen (briefing document für das erste Spiriva Pulmonary-Allergy Drug Advisory Committee (06 Sep 2002)) sind die Daten pro Studie enthalten (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3890b1.htm> - erstgenannte pdf-Datei, Seite 73).

In diesem Dokument sind die Studien mit den Kürzeln #122A/#122B bezeichnet, es handelt sich jedoch um dieselben Studien wie 205.126A und 205.126B. Diese Daten reicht Boehringer Ingelheim nun so nach, dass eine Bewertung dieses Endpunktes auf Ebene der Einzelstudien möglich wird.

NDA 21-395

TABLE 5.2.3:2 The Baseline (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) Focal Score in the 1-Year, Ipratropium-Controlled Studies #122A and #122B

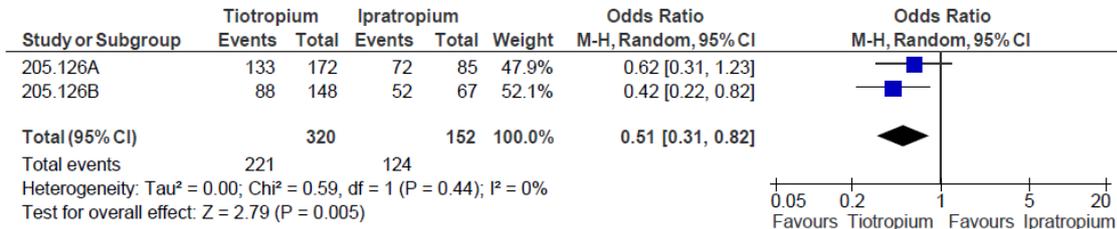
	#122A			#122B		
	Tiotropium	Ipratropium	P ¹	Tiotropium	Ipratropium	P
N	172	85		148	67	
BDI FS	7.12 (0.18)	7.18 (0.26)		7.16 (0.23)	7.70 (0.29)	
Day 8						
TDI FS	1.13 (0.17)	0.47 (0.24)	0.0182	0.89 (0.24)	-0.34 (0.35)	0.0028
%TDI ≥1	44.77	38.82	0.4219	44.59	29.85	0.0506
Day 50						
TDI FS	1.05 (0.20)	0.49 (0.28)	0.0824	1.51 (0.25)	0.54 (0.36)	0.0198
%TDI ≥1	45.35	34.12	0.1064	46.62	34.33	0.1030
Day 92						
TDI FS	0.83 (0.21)	0.33 (0.29)	0.1328	1.50 (0.22)	0.69 (0.32)	0.0283
%TDI ≥1	38.95	35.29	0.5874	47.97	31.34	0.0258
Day 182						
TDI FS	0.24 (0.18)	-0.49 (0.25)	0.0107	1.35 (0.24)	0.08 (0.35)	0.0020
%TDI ≥1	25.00	10.59	0.0079	45.95	28.36	0.0166
Day 273						
TDI FS	0.07 (0.16)	-0.68 (0.23)	0.0049	0.98 (0.26)	-0.27 (0.38)	0.0047
%TDI ≥1	20.35	11.76	0.1158	40.54	26.87	0.0660
Day 364						
TDI FS	-0.02 (0.18)	-0.67 (0.25)	0.0216	0.96 (0.28)	-0.25 (0.40)	0.0102
%TDI ≥1	22.67	15.29	0.1891	40.54	22.39	0.0131

¹ P are the p-values of comparisons tiotropium (TIO) versus ipratropium (IPRA). %TDI ≥1 refers to focal score and defines responder

Auf Grundlage dieser Daten wurde gemäß dem Vorgehen des IQWiG eine Metaanalyse durchgeführt. In der Studie 205.126B (bzw. #122B) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium. In der Studie 205.126A (bzw. #122A) findet sich ein gleichgerichteter Trend zugunsten von Tiotropium, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine relevante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der beiden Einzelstudien ist nicht festzustellen (p=0,44). Zusammengefasst zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium: OR 0,51 für eine Non-Response bei TDI [95%-KI 0,31; 0,82]; p=0,005.

1 Tiotropium vs Ipratropium

1.3 TDI Non-Responderraten - Day 364



Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials der beiden Studien ergibt sich für Boehringer Ingelheim zumindest ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich des COPD-Symptoms Atembeschwerden, welcher in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Tiotropium gegenüber Ipratropium zu berücksichtigen ist.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige Fragestellungs-bezogene Eignung und Validität

3.1 Vergleichbarkeit der Wirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten

Das IQWiG sieht bezüglich der Häufigkeit von Exazerbationen und Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen nur gegenüber Salmeterol einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, während gegenüber Formoterol und Indacaterol kein solcher Beleg vorliege. Das Fehlen eines Zusatznutzens von Tiotropium gegenüber diesen Wirkstoffen wird mit jeweils nur einer direkten Vergleichsstudie begründet (FOR258F2402 bzw. CQAB149B2335s), in denen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der berichteten Exazerbationsendpunkte vorlagen.

In diesen beiden Studien wurde jeweils Tiotropium offen verabreicht, während Formoterol bzw. Indacaterol und Placebo jeweils verblindet verabreicht wurden. Das IQWiG hat das Endpunkt-bezogene Verzerrungspotenzial dieser Studien für die Zielgrößen „Häufigkeit von Exazerbationen“ und „Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen“ als hoch bewertet. Daher ist nach Auffassung von Boehringer Ingelheim auf Grundlage dieser Studien – wie wir bereits im Abschnitt 1.1 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und COPD-Symptome ausgeführt haben – keine valide vergleichende Aussage zum Zusatznutzen möglich.

Bei den langwirksamen Betaagonisten handelt es sich um eine Gruppe von chemisch verwandten und pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen. Daher sollte in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht nach den Einzelwirkstoffen Salmeterol, Formoterol

und Indacaterol differenziert werden. Vielmehr sollten diese als Wirkstoffgruppe gesamthaft betrachtet werden.

Das IQWiG hat bereits in einer früheren Nutzenbewertung (Bewertungsauftrag A05-09 „Antihypertensive Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl“) Einzelwirkstoffe mit vergleichbarem Wirkmechanismus zu Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Der Grund lag darin, dass – analog zur aktuellen Nutzenbewertung von Tiotropium – nicht für jeden Einzelwirkstoff aussagefähige direkt vergleichende Studien vorlagen. Basierend auf einer Metaanalyse von Placebovergleichsstudien wurde indirekt auf den Vergleich der Einzelwirkstoffe untereinander extrapoliert, ohne für diese einen eigenständigen Nutzenbeleg zu fordern: So wurden die Effekte, die in Studien mit einzelnen antihypertensiven Wirkstoffen beobachtet worden waren, auch auf andere Substanzen aus derselben Wirkstoffgruppe mit zum Teil großer pharmakologischer Heterogenität (z.B. Diuretika) verallgemeinert.

So hat das IQWiG beispielsweise die in der ALLHAT-Studie in mehreren Direktvergleichen beobachteten Effekte des Thiazidanalogs Chorthalidon für andere Diuretika verallgemeinert, ohne für diese anderen Diuretika einen eigenständigen Nutzenbeleg aus Direktvergleichen zu fordern. Dieses Vorgehen wurde damit begründet, dass Chorthalidon in einer von Psaty et al.⁹ publizierten Netzwerk-Meta-Analyse im indirekten Vergleich gegenüber Placebo eine vergleichbare Wirksamkeit wie andere niedrig dosierte Thiaziddiuretika gezeigt hatte. Hierzu führte das IQWiG in der Diskussion unter Punkt 6.3 „Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen“ (A05-09, Abschlussbericht, St. 210) aus:

„Dennoch wurde für den vorliegenden Bericht ein Klasseneffekt der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe angenommen, solange aus den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, abzuleiten war. Es wurden daher zunächst gemeinsame Analysen für Wirkstoffgruppen durchgeführt.“

Bei konsistenter Auslegung dieses Vorgehens auch in der aktuellen Nutzenbewertung von Tiotropium ist eine getrennte Bewertung nach Einzelwirkstoffen nur dann gerechtfertigt, wenn es auf Basis der publizierten Evidenz konkrete Anhaltspunkte für Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen langwirksamen Betaagonisten gibt.

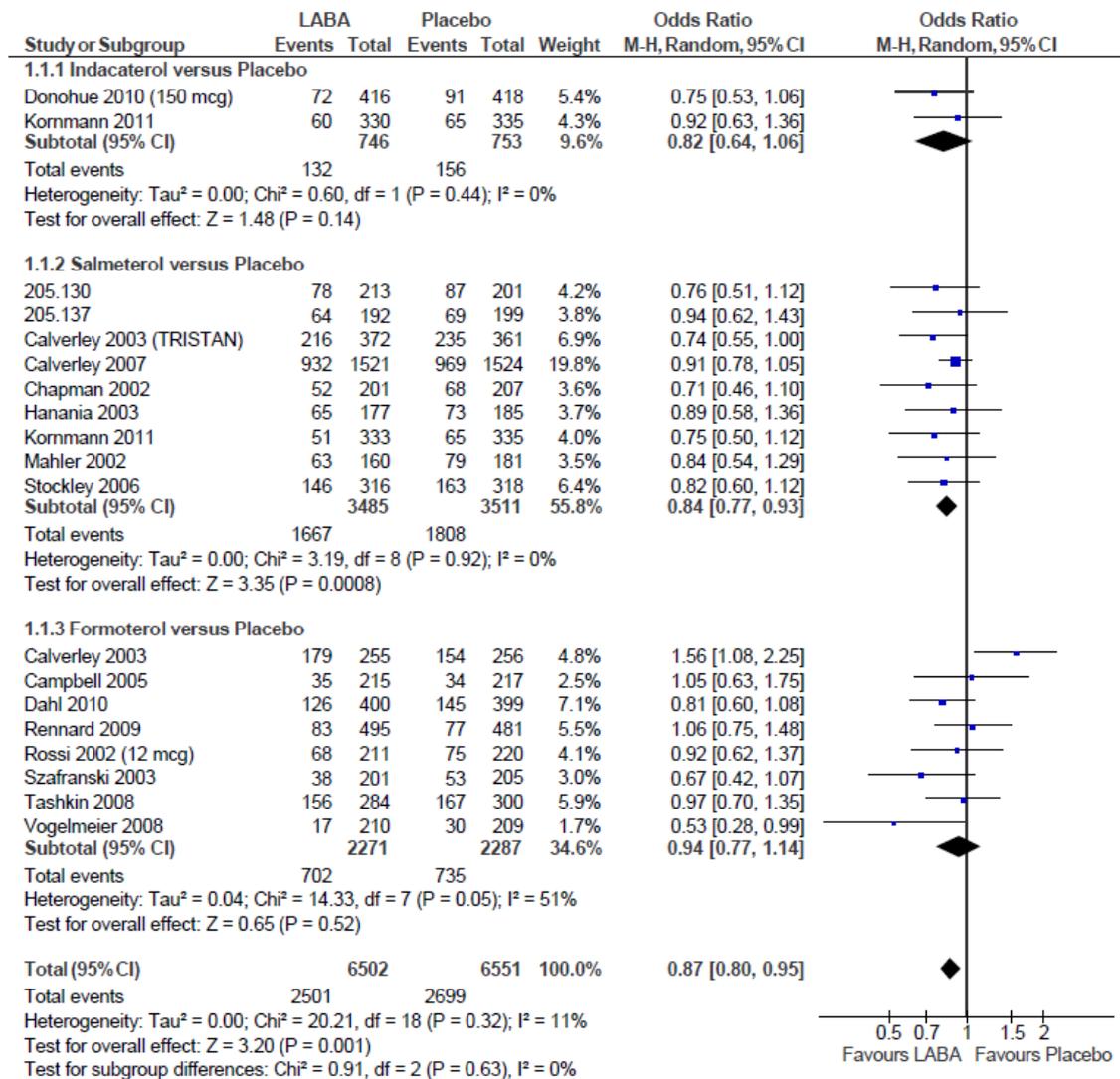
Bislang gibt es zwei publizierte Studien mit einem Direktvergleich eines langwirksamen Betaagonisten mit einem anderen langwirksamen Betaagonisten. Es handelt sich um die Studien INVOLVE (NCT00393458) (Dahl 2010¹⁰), in der Indacaterol in zwei Dosierungen (300 µg bzw. 600 µg 1x täglich) mit Formoterol (12 µg 2x täglich) verglichen wurde, sowie INLIGHT-2 (NCT00567996) (Kornmann 2011¹¹), in der Indacaterol in der Standarddosierung (150 µg 1x täglich) mit Salmeterol (50 µg 2x täglich) verglichen wurde. Aus der INVOLVE-Studie ist nur die Dosierung von 300 µg 1x täglich relevant für die vorliegende

Nutzenbewertung, weil die höhere Dosierung von 600 µg 1x täglich nicht zugelassen ist. In beiden Studien wurden keine relevanten Wirksamkeitsunterschiede bezüglich Exazerbationen im Direktvergleich zweier langwirksamer Betaagonisten dokumentiert.

Eine IQWiG-Bewertung mit einem Nutzenvergleich der langwirksamen Betaagonisten untereinander bei COPD liegt bislang nicht vor, da der Bewertungsauftrag A05-16 („Langwirksame Betaagonisten bei COPD“) im Juli 2010 durch den G-BA zurückgestellt wurde. Daher hat Boehringer Ingelheim in einer Metaanalyse mithilfe einer Interaktionsanalyse die Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten Salmeterol, Formoterol und Indacaterol exemplarisch anhand der Studienergebnisse für den Endpunkt „Patienten mit mindestens einer Exazerbation“ – jeweils gegenüber Placebo – überprüft. Die Informationsbeschaffung für diese Metaanalyse dokumentieren wir ausführlich im Anhang 2.

Einbezogen wurden in diese Analyse 18 Studien, in denen mindestens ein langwirksamer Betaagonist über eine Dauer von mindestens 6 Monaten mit Placebo verglichen wurde. Sofern den Originalpublikationen die relevanten Studienergebnisse nur lückenhaft zu entnehmen waren, wurde auf die in der Mixed-Treatment-Comparison Metaanalyse von Baker et al. (2009)¹² oder auf die in der Metaanalyse von Wang et al. (2011)¹³ angegebenen Werte zurückgegriffen, die z.T. durch direkte Anfragen bei Studienleitern und Arzneimittelherstellern ermittelt worden waren. Eine Übersicht zu den berücksichtigten Studien, den dafür relevanten Publikationen und ggf. zusätzlichen Datenquellen findet sich in Tabelle 5 im Anhang 2.

1.1 Patienten mit mind. 1 Exazerbation (Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird)



Diese Metaanalyse verdeutlicht zum einen, dass die Evidenzlage zu Salmeterol hinsichtlich der Beeinflussung von Exazerbationen deutlich robuster einzuschätzen ist als für Formoterol oder Indacaterol: Die Zahl der untersuchten Patienten ist für Salmeterol ca. 1,5 x so hoch wie diejenige für Formoterol und ca. fünfmal so groß wie diejenige für Indacaterol. Dementsprechend ist das Konfidenzintervall für die Odds Ratio Wirkstoff versus Placebo für Salmeterol erheblich schmäler als diejenigen für Formoterol und Indacaterol, so dass die Schätzung des Effektes wesentlich präziser ist. Somit wurde in der POET-COPD®-Studie mit Salmeterol als Vertreter der langwirksamen Betaagonisten explizit die Vergleichsmedikation mit der am besten dokumentierten Effektivität hinsichtlich Exazerbationen gewählt.

Darüber hinaus ergab sich in der Interaktionsanalyse nach Subgruppen (Einzelwirkstoffe) mit einem p-Wert von 0,63 kein Anhaltspunkt dafür, dass die Auswahl des Einzelwirkstoffs aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten ein relevanter Modifikator des Effekts auf

Exazerbationen ist. In diese Analyse wurden nur die zugelassenen Standarddosierungen von Indacaterol (150 µg) und Formoterol (2x12 µg) eingeschlossen. Eine Sensitivitätsanalyse unter Einschluss aller Ergebnisse kam zu demselben Ergebnis (p-Wert der Interaktion: 0,83).

Auf dieser Evidenzgrundlage ist von einer pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten hinsichtlich Exazerbationen auszugehen. Auch der G-BA bestätigt die Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten in der Aktualisierung der Arzneimittelrichtlinie vom 21. Juni 2011¹⁴:

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 Verfo des G-BA) Indacaterol, Formoterol und Salmeterol haben einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus und sie sind alle zugelassen zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen). Anhand der vorgelegten Studien und Publikationen konnte kein Beleg für einen substanzspezifischen Unterschied im Nebenwirkungsprofil erbracht werden. Inwiefern der Unterschied bzgl. der intrinsischen Aktivität einen Einfluss auf klinische Parameter hat, gilt es mittels klinischer Vergleichsstudien zu prüfen.

Auch anhand der im Rahmen der mündlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Studien/Publikationen lässt sich kein Beleg für eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent belegen.

Zusammenfassend sind Indacaterol, Formoterol und Salmeterol als pharmakologisch therapeutisch vergleichbar anzusehen.“

Aus den o.g. Gründen hält Boehringer Ingelheim die Argumentation des IQWiG nicht für schlüssig, den Zusatznutzen von Tiotropium im Hinblick auf Exazerbationen auf Salmeterol zu beschränken. Aufgrund der hier dokumentierten vergleichbaren Wirksamkeit der Einzelwirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten ist vielmehr von einem Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der gesamten Wirkstoffgruppe auszugehen. Daher sollte die Einschränkung auf Salmeterol entfallen.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

4.1 Nichtberücksichtigung von „Exazerbationen“ bzw. „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ als Schadensparameter bei der Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Das IQWiG hat in seiner Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den Vergleichen von Tiotropium gegenüber Placebo, Salmeterol und Ipratropium trotz statistisch signifikanter Vorteile keine Belege für ein geringeres Schadenspotenzial von Tiotropium attestiert. Dies wurde damit begründet, dass in den relevanten Studien bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse auch solche berücksichtigt wurden, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen (z.B. COPD-Exazerbationen). Diese seien jedoch als eigenständiger Endpunkt betrachtet worden, sodass der beschriebene Effekt bereits berücksichtigt sei.

Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar und wird von Boehringer Ingelheim akzeptiert, sofern es Therapievergleiche betrifft, bei denen das IQWiG für Tiotropium einen Nutzenbeleg bezüglich Exazerbationen anerkannt hat (Vergleiche gegenüber Placebo und Salmeterol). Anders stellt sich die Situation jedoch für den Therapievergleich gegenüber Ipratropium dar: Bei der Bewertung der „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ fand sich in den beiden Studien zum Direktvergleich Tiotropium versus Ipratropium (205.126A/B) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Folglich wurde durch das IQWiG auf Grundlage dieser Ereignisse kein Nutzenbeleg für Tiotropium attestiert. Werden in diesem Fall die schweren Exazerbationen von der Bewertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ausgenommen, werden sie überhaupt nicht mehr berücksichtigt.

Als SUE wird gemäß §3 (Abs. 8) der GCP-Verordnung¹⁵ jedes unerwünschte Ereignis aufgefasst, das

„...tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.“

Dabei nimmt die GCP-Verordnung keine Unterscheidung vor, ob ein SUE auch eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellt oder nicht. Diesbezüglich befindet sich die Erfassung von Krankenhausaufhalten wegen Exazerbationen als SUEs im Einklang mit den Regelungen der GCP-Verordnung. Überdies wird in Band 9 der „Rules governing medicinal products in the European Union“ im Kapitel 1.3.5 „Lack of efficacy“ die Erfassung von Events, die auch als mangelnde Wirksamkeit aufgefasst werden können, als unerwünschte Ereignisse ausdrücklich erwähnt¹⁶:

“Medicinal products used for the treatment of lifethreatening diseases, vaccines and contraceptives are examples of classes of medicinal products where lack of efficacy should be considered as expedited reports.”

Somit handelt es sich bei allen erfassten SUEs inklusive den als SUE berichteten „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ um Einzelereignisse von vergleichbarer Patientenrelevanz. Eine Krankenhausaufnahme ist – unabhängig von der Ursache – immer ein einschneidendes Ereignis. Wenn Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen und solche aufgrund anderer Ursachen zu einem Endpunkt zusammengefasst werden, so ermöglicht dies ein Abwägen von Nutzen und Schaden in einem einzigen Messparameter. Lediglich im begründeten Einzelfall, wenn auf Ebene der Schlussfolgerungen bereits ein Nutzenbeleg aufgrund derselben Ereignisse festgestellt wurde, ist auf eine doppelte Berücksichtigung zu verzichten.

Bei der Bewertung der Fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale (Ergänzungsauftrag A07-01) ist aus den publizierten Berichtsdokumenten nicht zu erkennen, dass das IQWiG Ereignisse, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen, von der Bewertung des Schadenspotenzials ausgenommen hat. Auch in den Allgemeinen Methoden (Version 4.0) des IQWiG findet sich keine generelle Festlegung, dass solche Ereignisse nicht bei der Bewertung des Schadenspotenzials berücksichtigt werden. Somit handelt es sich um ein projektspezifisches methodisches Vorgehen. Die Zusammenstellung potenziell relevanter unerwünschter Wirkungen, die bei der Evaluation einen wesentlichen Stellenwert haben, erfolgt im Rahmen der Vorabrecherche zur jeweiligen Fragestellung (Allgemeine Methoden 4.0, Seite 36), also vor der Erstellung des vorläufigen Berichtsplans.

Das IQWiG ist durch die eigenen Allgemeinen Methoden (Version 4.0, Seite 13) aufgefordert, ein projektspezifisch vom üblichen Vorgehen abweichendes methodisches Vorgehen im vorläufigen Berichtsplan darzulegen und zur Diskussion zu stellen. Bei der Bewertung des Schadenspotenzials von Tiotropium hat das IQWiG weder im vorläufigen noch im finalen Berichtsplan (Version 1.0) konkrete Angaben dazu gemacht, dass projektspezifisch Exazerbationen bzw. schwere Exazerbationen nicht als unerwünschte bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden.

Zusammenfassend ist nach Auffassung von Boehringer Ingelheim im konkreten Fall des Vergleichs Tiotropium versus Ipratropium die gesamthafte Bewertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen vorzunehmen, da hierfür auf Grundlage der Ergebnisse zu „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ kein Nutzenbeleg festgestellt wurde. Daraus würde ein Beleg für ein geringeres Schadenspotenzial von Tiotropium resultieren. So wäre sichergestellt, dass die Abwägung zwischen dem patientenrelevanten Nutzen und Schaden angemessen in die Gesamtbewertung eingeht.

Fazit:

Boehringer Ingelheim begrüßt, dass das IQWiG u.a. die folgenden Vorteile von Tiotropium anerkennt: Im Vorbericht wird der Nutzen von Tiotropium (HandiHaler® und Respimat®) in der Dauertherapie der COPD bestätigt. Insbesondere gilt der Zusatznutzen von Tiotropium HandiHaler® gegenüber Salmeterol als belegt. Darüber hinaus wird ein Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen gegenüber Ipratropium konstatiert.

In der vorliegenden Stellungnahme wurden die Interpretation der vorliegenden Datenlage durch das IQWiG in einigen Punkten hinterfragt, zusätzliche Nutzenbelege für Tiotropium vorgelegt, Aspekte der projektspezifischen Methodik aufgegriffen sowie zusätzliche bislang nicht berücksichtigte Analysen eingebracht. Diese begründen aus Sicht von Boehringer Ingelheim zusätzliche Nutzenaspekte von Tiotropium in der Dauertherapie der COPD:

- Die INHANCE-Studie ist aufgrund ihres Studiendesigns (Tiotropium offen versus Indacaterol verblindet) nicht geeignet, wissenschaftlich hinreichend abgesicherte vergleichende Aussagen zwischen Tiotropium und Indacaterol abzuleiten und auf dieser Grundlage Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol 300 µg bezüglich des Symptoms Atembeschwerden, sowie gegenüber Indacaterol 150 µg bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu attestieren. Dies wird belegt durch eine von Boehringer Ingelheim durchgeführte Interaktionsanalyse nach Subgruppen bezüglich des Studiendesigns. Daher ist die Herleitung eines Anhaltspunktes für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich mit Indacaterol aus der INHANCE-Studie nicht gerechtfertigt.
- Die Einschränkung des Nutzenbelegs von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Salmeterol-Dosierung sollte vor dem Hintergrund des fehlenden Belegs für eine bessere Wirksamkeit in der höheren Dosierung hinsichtlich Exazerbationen sowie Hinweise auf vermehrt auftretende Nebenwirkungen aufgehoben werden.
- Zum Vergleich Tiotropium versus Ipratropium hinsichtlich des COPD-Symptoms Atembeschwerden reicht Boehringer Ingelheim Daten auf Einzelstudienebene nach, auf deren Grundlage ein Zusatznutzen von Tiotropium nachgewiesen wird.
- Bei der Bewertung des Schadenspotentials von Tiotropium gegenüber Ipratropium sollte eine gesamthafte Bewertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen erfolgen.

- Aufgrund der bestehenden Festbetragsgruppe der langwirksamen Betaagonisten und der durch eine von Boehringer Ingelheim durchgeführte Metaanalyse bestätigten vergleichbaren Wirksamkeit der Einzelwirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten ist von einem Zusatznutzen von Tiotropium bezüglich Exazerbationen gegenüber allen derzeit verfügbaren Wirkstoffen aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten auszugehen.

Basierend auf den in der Stellungnahme angeführten Argumenten erachtet Boehringer Ingelheim bei der Erstellung des IQWiG-Abschlussberichts Änderungen der Bewertung für notwendig, um den Vorteilen von Tiotropium in der Dauertherapie der COPD gerecht zu werden.

Literaturverzeichnis

1. ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. Step 5. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials. European Medicines Agency, September 1998. CPMP/ICH/363/96
2. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-162
3. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med*. 2008; 102: 1511-1520
4. Fang LZ, Liang X, Zhang JQ, Liu L, Fu WP, Zhao ZH et al. Combination of inhaled salmeterol/fluticasone and tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [Chinesisch]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31: 811-814 (Abstract in englischer Sprache)
5. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol®, Serevent® Diskus® (Stand: Dezember 2010)
6. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-821.
7. Boyd G, Crawford C. Salmeterol (SALM) for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Abstract. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl. 19): 167
8. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289
9. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292: 43-44
10. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, (...), Kramer B. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β 2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-479
11. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-279

12. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 891-905
13. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm and Ther* 2011; doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01285.x
14. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Beta2-symathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8, in Stufe 2 vom 23. Juni 2011
15. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) 2004, zuletzt geändert durch Art. 4 V v. 3.11.2006
16. The rules governing medicinal products in the European Union. VOLUME 9 – PHARMACOVIGILANCE. Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products. 2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf (letzter Zugriff: 29.11.2011)

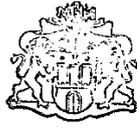
Anhangsverzeichnis

Anhang 1

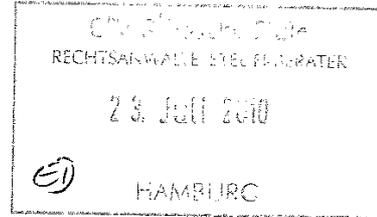
Urteil des Landgerichts Hamburg vom 08.04.2010 (Aktenzeichen 327 O 14/10)

Anhang 2

Informationsbeschaffung für die Metaanalyse zur Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten untereinander



Landgericht Hamburg



URTEIL

Im Namen des Volkes



Geschäfts-Nr.:
27 O 14/10

Verkündet am:
8.4.2010

In der Sache

Rueß, Jufa,
als Urkundsbeamter
der Geschäftsstelle

- 1) **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,**
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein
- 2) **Pfizer Pharma GmbH,**
Linkstraße 10, 10785 Berlin

- Antragstellerinnen -

Prozessbevollmächtigte zu 1+2: Rechtsanwälte **CMS Hasche Sigle,**
Stadthausbrücke 1-3, 20355 Hamburg,
Gz.: jw-to-09/20296drWagner, GK.: 180

gegen

Novartis Pharma GmbH,
Roonstraße 25, 90425 Nürnberg

- Antragsgegnerin -



Prozessbevollmächtigte

Anwaltskanzlei **Schultz-Süchting,**
Ballindamm 9, 20095 Hamburg,
Gz.: h-11/2010lk ip, GK.: 269

erkennt das **Landgericht Hamburg, Zivilkammer 27** ,
auf die mündliche Verhandlung vom 8.4.2010
durch
den Richter am Landgericht Dr. Söchtig,
den Richter Rühle,
den Vorsitzenden Richter am Landgericht Perels

für Recht:

- I. Die einstweilige Verfügung vom 13.01.2010 wird bestätigt.
- II. Die Antragsgegnerin hat auch die weiteren Kosten des Verfahrens zu tragen.

Tatbestand

Die Parteien sind Anbieter und Vertreiber von verschreibungspflichtigen Fertigarzneimitteln u.a. sog. Bronchodilatoren, d.h. Arzneimittel, die bronchialerweiternd wirken und zur Behandlung der sog. COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) zugelassen sind. Sie streiten vorliegend um die wettbewerbsrechtliche Zulässigkeit von 7 Angaben in einem Werbemittel der Antragsgegnerin.

Die Antragstellerinnen vertreiben seit Sommer 2002 das verschreibungspflichtige Arzneimittel Spiriva 18 Mikrogramm, das den Wirkstoff Tiotropiumbromid („Tiotropium“) enthält (vgl. Fachinformation, Anlage AS 1). Zugelassen ist Spiriva als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Die COPD bezeichnet als Sammelbegriff eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Husten, vermehrten Auswurf und Atemnot bei Belastung gekennzeichnet sind.

Die Antragsgegnerin vertreibt unter anderem das verschreibungspflichtige Arzneimittel Onbrez Breezhaler, das den Wirkstoff Indacaterolmaleat („Indacaterol“) enthält (vgl. Fachinformation, Anlage AS 3). Bei diesem Arzneimittel handelt es sich ebenfalls um einen Bronchodilatator, das zur Behandlung der sog. COPD zugelassen ist.

Das Arzneimittel der Antragsgegnerin, Onbrez Breezhaler, erhielt im Dezember 2009 eine europaweite Zulassung und wird derzeit in den Markt eingeführt.

Die Antragsgegnerin bewarb ihr Arzneimittel Onbrez Breezhaler gegenüber Fachkreisen mit dem aus der Anlage AG 1 ersichtlichen Einführungs-Werbefolder mit dem Titel „Neu in der COPD-Therapie: Onbrez Breezhaler (Indacaterolmaleat)“. In diesem Werbefolder wird u.a. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie der Wirkstoff Indacaterol (Onbrez Breezhaler) mit dem Wirkstoff Tiotropium (Spiriva) hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Wegen der Einzelheiten wird auf den aus der Anlage AG 1 ersichtlichen Werbefolder Bezug genommen.

In insgesamt sieben hierin enthaltenen Angaben haben die Antragstellerinnen eine unlautere und mithin wettbewerbswidrige vergleichende Werbung der Antragsgegnerin für ihr Arzneimittel Onbrez Breezhaler gesehen. Die INHANCE Studie, ersichtlich aus den Posterpräsentationen in den Anlagen AS 8-12, weist soweit es um den Vergleich zwischen Indacaterol und Tiotropium geht so gravierende Mängel im Studiendesign auf, dass vergleichende Werbeaussagen auf diese Studie nicht gestützt werden könnten. Einen besonders schwerwiegenden Mangel des Studiendesigns stelle die Tatsache dar, dass Indacaterol und

Tiotropium unter unterschiedlichen Bedingungen und mit unterschiedlichen Ansätzen untersucht worden seien, die Untersuchung von Indacaterol nämlich doppelblind und placebo-kontrolliert, hingegen der Tiotropium-Arm unverblindet und ohne Placebo-Kontrolle (Tiotropium wurde offen im Spiriva HandiHaler verabreicht). Folglich weise der Vergleich von Indacaterol vs. Tiotropium lediglich einen explorativen, also hypothesen-generierenden Charakter auf. Die Studie sei damit gar nicht als konfirmatorischer Vergleich zwischen Indacaterol und Tiotropium angelegt gewesen, so dass aus ihr auch keine gesicherten Aussagen zum Vergleich von Indacaterol und Tiotropium abgeleitet werden könne. Es entspreche etablierten Standards der evidenzbasierten Medizin, dass vergleichende Aussagen aufgrund von Ergebnissen einer klinischen Studie voraussetzen, dass für die jeweiligen Vergleichsinterventionen in der Studie identische Bedingungen herrschten, was vorliegend hinsichtlich des Vergleichs der beiden Wirkstoffe nicht der Fall gewesen sei. Aus den aus den Anlagen AS 15-19 ersichtlichen Publikationen folge, dass ein doppeltverblindetes Studiendesign dem Standard entspreche und bei einem offenen Studiendesign erhebliches Verzerrungspotential bestehe. Darüber hinaus seien die im Verfügungsantrag benannten Aussagen selbst dann, wenn man die methodischen Mängel der INHANCE Studie außer Betracht lassen wollte, nicht zulässig. Wegen der Einzelheiten des Vortrags wird insoweit Bezug genommen auf die Ausführungen im Schriftsatz vom 11.01.2010, S.16 ff.

Auf dieser Grundlage haben die Antragstellerinnen nachfolgend die einstweilige Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 erwirkt, auf die verwiesen wird, und mit welcher der Antragsgegnerin unter Androhung der gesetzlichen Ordnungsmittel

verboten wurde,

geschäftlich handelnd das Arzneimittel Onbrez® Breezhaler® (Wirkstoff: Indacaterol) entsprechend dem als Anlage I beigefügten Werbefolder unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie mit dem Arzneimittel Spiriva® und/oder dem Wirkstoff Tiotropium hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit werbend zu vergleichen wie folgt:

- 1. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Fogarty C et al. Eur. Respir. J. 2009; 34 (Suppl. 53): P2025 (Abstract)) mit einer Überlegenheit hinsichtlich des Trough-FEV₁-Werts von 150 µg Indacaterol gegenüber Tiotropium 18 µg nach 12 Wochen zu werben (Seite 2 der Anlage I);*

und/oder

2. mit der Aussage „Indacaterol verbessert die Lungenfunktion stärker als Tiotropium 18 µg...“ zu werben (Seite 2 der Anlage I);

und/oder

3. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Fogarty C et al. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (Suppl. 53): P2025 (Abstract)) mit einer Überlegenheit hinsichtlich eines schnelleren Wirkeintritts (Differenz 5 Minuten nach Inhalation 60 ml) und/oder mit einer deutlich stärkeren FEV₁-Verbesserung nach 5 Minuten von Indacaterol 150 µg gegenüber Tiotropium 18 µg zu werben (Seite 3 der Anlage I);

und/oder

4. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Mahler DA et al. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (Suppl. 53): E4360 (Abstract)) mit der Aussage „Effektive Symptomkontrolle mit reduzierter Dyspnoe“ zu werben (Seite 6 der Anlage I);

und/oder

5. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Löt-vall J. et al. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (Suppl. 53): P2029 (Abstract)) mit der Aussage „Effektive Symptomkontrolle mit ... verbesserter Belastbarkeit und Reduktion der Bedarfsmedikation“ zu werben (Seite 6 der Anlage I);

und/oder

6. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Yor-gancioglu A et al. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (Suppl. 53): P2028 (Abstract)) mit der Aussage „Verbesserung der Lebensqualität“ zu werben (Seite 6

der Anlage I);

und/oder

7. *unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Worth H et al. Eur. Respir. J. 2009; 34 (Suppl. 53): P2030 (Abstract)) mit der Nebeneinanderstellung oder der vergleichenden Gegenüberstellung des Nebenwirkungsprofils von Indacaterol und Tiotropium in dieser Studie zu werben (Seite 4 der Anlage I).*

Die dem Beschluss beigefügten Anlagen I und II entsprechen den Anlagen AS 6 sowie dem Werbefolder im Original (Anlage AG 1).

Mit ihrem hiergegen gerichteten Widerspruch trägt die Antragsgegnerin vor, dass die angegriffenen Aussagen in dem Werbemittel wettbewerbsrechtlich nicht zu beanstanden seien, da sie wissenschaftlich hinreichend abgesichert seien. Die INHANCE Studie sei eine nach allen wissenschaftlichen und regulatorischen Vorgaben durchgeführte klinische Studie. Dies gelte sowohl für die Studie insgesamt als auch für den Tiotropium-Arm dieser Studie. Die INHANCE-Studie sei als Schlüsselstudie für die Zulassung von „Onbrez“ konzipiert und von den Zulassungsbehörden aller an der Studie beteiligten Länder positiv votiert worden. Als zentraler Bestandteil der bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) eingereichten Zulassungsunterlagen hätten die Ergebnisse aus der INHANCE-Studie maßgeblich zur europaweiten Zulassung von Onbrez Breezhaler beigetragen. Die INHANCE-Studie sei von vornherein auf den integrierten Vergleich von Indacaterol und Tiotropium angelegt gewesen. Der Vergleich von Indacaterol und Tiotropium sei zweifelsfrei konfirmatorischer (d.h. bestätigender) Natur, wie sich u.a. aus der eidesstattlichen Versicherung von Prof. Dr. med. Worth ergebe (Anlage AG3).

Die Ergebnisse der INHANCE-Studie zu Indacaterol und Tiotropium könnten auch nicht unter Hinweis darauf in Abrede gestellt werden, dass im Tiotropium-Arm eine Verblindung nicht erfolgt sei. Die Darstellung der Antragstellerinnen, wonach wissenschaftlich valide Studienergebnisse stets zwingend eine vollständige Verblindung voraussetzen würden, sei unzutreffend. Ein solches Erfordernis ergebe sich auch weder aus den von den Antragstellerinnen angeführten Veröffentlichungen noch den von ihnen bemühten Urteilen. Einen wissenschaftlichen oder rechtlichen Regelsatz, wonach Studien stets voll verblindet sein müssten, um valide Ergebnisse zu generieren, gebe es nicht.

Tatsächlich sei nach aktuellen wissenschaftlichen Standards eine Verblindung keineswegs in jedem Einzelfall zwingend erforderlich, um zu wissenschaftlich validen und belastbaren Studienergebnissen zu gelangen.

Dies gelte namentlich dann, wenn - wie hier - zwei Wirkstoffe miteinander verglichen werden (also gerade nicht der Vergleich gegenüber verblindetem Placebo in Rede stehe), die betreffende wissenschaftliche Studie allen Anforderungen an kontrollierte klinische Studien der höchsten Evidenzklasse entspreche und denkbare Verzerrungen zudem durch eine multi-zentrische Durchführung, zentrale Randomisierung und die Erhebung objektiver Zielparameter minimiert würden.

Die von den Antragstellerinnen für ihre gegenteilige Behauptung angeführten Entscheidungen des Hanseatischen Oberlandesgerichts formulierten gerade keinen solchen allgemeinen Regelsatz und befassten sich allesamt mit Fallkonstellationen, die der hier vorliegenden in keiner Weise vergleichbar seien. Wegen der Einzelheiten des diesbezüglichen Vortrags wird auf die Ausführungen der Antragsgegnerin im Schriftsatz vom 11.03.2010, S.7 f. Bezug genommen.

Alle in der GOLD-Leitlinie (Anlage AG 4) für den Evidenzgrad A aufgestellten Anforderungen seien im Falle der INHANCE -Studie erfüllt, und zwar auch in Bezug auf den Tiotropium-Studienarm.

Festzustellen sei des Weiteren, dass es überhaupt keinen Anhaltspunkt dafür gebe, dass die nicht erfolgte Verblindung des Tiotropium-Arms der INHANCE-Studie zu irgendeiner Verzerrung der Studienergebnisse geführt habe, geschweige denn zu einer solchen zum Nachteil des Arzneimittels der Antragstellerinnen. Eine solche Verzerrung liege auch nicht vor.

Hinsichtlich aller Parameter, die objektiv erhoben worden seien - bei denen es sich also nicht um subjektive, patientenberichtete Bewertungen handele -, ergebe sich dies bereits daraus, dass eine solche Erhebung von subjektiven Bewertungen gerade unabhängig sei. So sei etwa der FEV₁-Wert zur Bestimmung der Lungenfunktion ausschließlich objektiv, so dass Verzerrungen ausschieden.

Die wissenschaftliche Qualität der Ergebnisse der INHANCE-Studie werde schließlich auch dadurch bestätigt, dass diese von der EMA als zuständiger Zulassungsbehörde überprüft, der Zulassung zugrunde gelegt und in den verbindlich vorgegebenen Text der Fachinformation mit aufgenommen worden seien - und zwar gerade auch hinsichtlich des Vergleichs von Indacaterol und Tiotropium:

In der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC = Summary of Product Characteristics) zu Onbrez Breezhaler (Anlage AS 5) seien unter Punkt 5 die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels dargestellt, insbesondere die von der Zulassungsbehörde im Zulassungsverfahren geprüften und aufgrund entsprechender klinischer Studien als erwiesen angesehenen Wirkungen, die unter der Überschrift „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ dargestellt seien.

Die von der Zulassungsbehörde als erwiesen angesehenen Arzneimittelwirkungen entsprechen in weiten Teilen den von den Antragstellerinnen angegriffenen Werbeaussagen, die insofern kaum über die Fachinformation hinausgehen. Sie umfassten zudem gerade auch den von den Antragstellerinnen zur Unrecht als „nicht gesichert“ beanstandeten Vergleich von Onbrez (Indacaterol) mit Tiotropium (also Spiriva).

Mit ihrem ergänzenden Vorbringen zu einzelnen beanstandeten Aussagen können die Antragstellerinnen ebenfalls nicht durchdringen. Wegen der Einzelheiten wird auf die Ausführungen der Antragsgegnerin im Schriftsatz vom 11.03.2010, S.14 ff. Bezug genommen.

Die Antragsgegnerin beantragt,

die einstweilige Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 unter Zurückweisung des hierauf gerichteten Antrags aufzuheben.

Die Antragstellerinnen beantragen,

die einstweilige Verfügung zu bestätigen,

deren Bestand sie verteidigen.

Sie tragen ergänzend vor, dass die Zulassungsentscheidung nicht auf dem offenen Vergleich von beiden Indacaterol-Dosierungen mit Tiotropium basiert habe. Das von der Antragsgegnerin als Anlage AG 5 überreichte Dokument sei entgegen dem auf den ersten Blick entstehenden Eindruck nicht der EPAR der EMA, sondern nur die Fachinformation in anderer grafischer Gestaltung (Summary of Product Characteristics = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels = Fachinformation).

Die Fachinformation sei nicht eine Kurzfassung des EPAR. Der EPAR sei die Darstellung und Bewertung der wesentlichen Studienergebnisse und der wesentlichen Merkmale des Arzneimittels aus Sicht der EMA. Mit dem EPAR werde die Zulassungsentscheidung der Öffentlichkeit erläutert. Der Wortlaut des EPAR stamme von der EMA und gebe folglich deren Auffassung sowie den Diskussionsstand unmittelbarer wieder als die Fachinformation, die die auf der Grundlage eines Entwurfs des Zulassungsinhabers erstellt werde. Für den Text des EPAR stehe also die EMA ein, während der Text der Fachinformation vom Zulassungsinhaber vorgeschlagen werde und von der EMA beanstandet werden könne.

Der European Public Assessment Report (EPAR), ersichtlich aus der Anlage AS 20, befasse sich mit keinem Wort mit dem Vergleich zwischen Indacaterol und Tiotropium, sondern ausschließlich mit dem Vergleich gegenüber Placebo.

Der EPAR schweige also (und zwar beredt) in Bezug auf vergleichende Aussagen zwischen Indacaterol und Tiotropium.

Eine Verblindung des Tiotropium-Arms sei vorliegend auch nicht ausnahmsweise entbehrlich gewesen. Auch bei dem Lungenfunktionswert - FEV₁-Wert – bestehe erhebliches Verzerrungspotential, da es sich nicht um einen rein objektiven Parameter handele, wie etwa aus den in den Anlagen AS 21-23 ersichtlichen Publikationen folge.

Zur Darstellung des weiteren Sach- und Streitstandes wird auf die zwischen den Parteien gewechselten und zur Akte gereichten Schriftsätze nebst Anlagen und das Protokoll der mündlichen Verhandlung vom 08.04.2010 verwiesen.

Entscheidungsgründe

I.

Die einstweilige Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 ist zu bestätigen. Sie erweist sich auch unter Berücksichtigung des ergänzenden Vorbringens der Parteien im Widerspruchsverfahren als rechtmäßig. Die inkriminierten Aussagen der Antragsgegnerin in dem streitgegenständlichen Werbemittel verstoßen gegen § 3 HWG. Der Unterlassungsanspruch der Antragstellerin basiert auf §§ 4 Nr. 11, 8 Abs. 1 UWG. Bei den inkriminierten Aussagen handelt es sich um vergleichende Werbung zwischen den Wirkstoffen Indacaterol und Tiotropium in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit, wobei die Antragsgegnerin die Aussagen jeweils unter Bezugnahme auf die INHANCE- Studie trifft (1.). Diese werblichen Äußerungen werden durch die jeweils in Bezug genommene INHANCE-Studie wissenschaftlich nicht hinreichend belegt und sind deshalb irreführend (2.). Die für den Erlass der einstweiligen Verfügung erforderliche Dringlichkeit wird gemäß § 12 Abs.2 UWG vermutet.

1. Die inkriminierten Aussagen in dem streitgegenständlichen Werbefolder stellen aus Sicht der angesprochenen Fachkreise eine vergleichende Werbung zwischen dem Wirkstoff Tiotropium (Spiriva) und Indacaterol (Onbrez Breezhaler) in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit dar. In den aus Ziffer I. 1., 2., 3. und 7. des Tenors der einstweiligen Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 ersichtlichen Werbeaussagen wird der Wirkstoff Tiotropium des Arzneimittels der Antragstellerinnen selbst als Vergleichsmaßstab genannt, so dass es sich bei diesen Aussagen zweifellos um einen Vergleich der beiden Wirkstoffe und damit zugleich der dahinter stehenden Arzneimittel der Parteien handelt. In den aus dem Tenor zu 1., 2., 3. ersichtlichen Werbeaussagen berührt sich die Antragsgegnerin jeweils unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie einer Überlegenheit des Wirkstoffs ihres Arzneimittels, namentlich Indacaterol, im Hinblick auf die Wirksamkeit gegenüber demjenigen der Antragstellerinnen, nämlich Tiotropium. Durch die vergleichende Gegenüberstellung der beobachteten Nebenwirkungen von Indacaterol und Tiotropium – Tenor zu 7. der einstweiligen Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 – wird bei dem angesprochenen Fachkreise der Eindruck erweckt, die in Bezug genommene INHANCE- Studie habe wissenschaftlich valide ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil beider Wirkstoffe ergeben.

Aber auch bei den aus Ziffer I. 4., 5., 6. des Tenors der einstweiligen Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 ersichtlichen Werbeaussagen, nämlich „Effektive Symptomkontrolle mit reduzierter Dyspnoe“, „Effektive Symptomkontrolle mit ... verbesserter Belastbarkeit und Reduktion der Bedarfsmedikation“ sowie „Verbesserung der Lebensqua-

lität“, jeweils in der konkreten Verletzungsform, wird aus Sicht der angesprochenen Fachkreise ein Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen Indacaterol und Tiotropium und damit zwischen den dahinter stehenden Arzneimitteln der Parteien vorgenommen - wissenschaftlich gestützt jeweils auf die in Bezug genommen INHANCE-Studie. Schon die Verwendung des Komparativs im Rahmen der streitgegenständlichen Aussagen suggeriert einen Fremdvergleich, wobei aus Sicht der angesprochenen Fachkreise zunächst nicht erkennbar ist, ob sich die angepriesene Verbesserung gegenüber Placebo oder gegenüber Konkurrenzprodukten gezeigt haben soll. Anders als auf der ersten Innenseite des Werbefolders (zweiter Satz von unten) erfolgt keine Klarstellung, das sich der Vergleich etwa nur auf Placebo beziehen sollte. Aus dem Inhalt der zur Begründung der streitgegenständlichen Werbeaussagen aufgeführten Fußnoten wird indes deutlich, dass sich die vergleichenden Werbeaussagen auch auf den Wirkstoff des Konkurrenzprodukts, Tiotropium, beziehen sollen. Denn die dort in Bezug genommenen Studientitel stellen klar, dass diese Vergleichsstudien jeweils auch einen Vergleich mit Tiotropium umfassten.

Nach Ansicht der Kammer wird ein erheblicher Anteil der angesprochenen Fachkreise den Inhalt der Fußnoten zur Kenntnis nehmen, zumal die Verwendung des Komparativs im Rahmen der streitgegenständlichen Werbeaussagen die Frage aufwirft und das Interesse des Lesers weckt, in Vergleich zu was eine Verbesserung erzielt wurde. Nach Ansicht der Kammer wird daher ein nicht unerheblicher Anteil der angesprochenen Fachkreise annehmen, dass die in Bezug genommene INHANCE-Studie die mit den streitgegenständlichen Werbeaussagen angepriesene Verbesserung auch gegenüber dem Wirkstoff des Konkurrenzprodukt – Tiotropium – wissenschaftlich valide belegt. Hierfür spricht zudem, dass in dem Werbefolder davor bereits diese Wirkstoffe miteinander verglichen wurden, so dass die Erwartungserhaltung der angesprochenen Fachkreise dahin geht, dass auch diese streitgegenständlichen Werbeaussagen einen Vergleich zwischen den beiden Konkurrenzprodukten herstellen soll.

2. Die streitgegenständlichen werblichen Äußerungen werden durch die in Bezug genommene INHANCE-Studie wissenschaftlich nicht hinreichend belegt und sind daher irreführend.
 - a) Die angegriffene Werbung betrifft ein Arzneimittel, so dass die strengen Voraussetzungen der gesundheitsbezogenen Werbung anzuwenden sind. Danach sind besonders strenge Anforderungen an die Richtigkeit, Eindeutigkeit und Klarheit der Aussagen zu stellen, da mit irreführenden gesundheitsbezogenen Werbeangaben erhebli-

che Gefahren für das hohe Schutzgut der Gesundheit des Einzelnen sowie der Bevölkerung verbunden sein können (BGH GRUR 2002, 182, 185 – Das Beste jeden Morgen m. w. N.; OLG Hamburg, GRUR-RR 2002, 173, 174 f. – pur; OLG Hamburg, GRUR-RR 2001, 84, 87 – Handzahnbürste; Doepner, HWG, 2. Aufl. 2000, § 3 Rn. 22).

Werbende Anpreisungen auf diesem Gebiet sind deshalb grundsätzlich nur dann zulässig, wenn sie gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis entsprechen (BGH GRUR 1971, 153, 155 – Tampax; Köhler/Bornkamm, UWG, 28. Aufl. 2010, § 5 Rn. 4.183). Eine Werbung verbietet sich dementsprechend, wenn der Werbende die wissenschaftliche Absicherung seiner Aussage nicht dartun kann (BGH GRUR 1991, 848, 849 – Rheumalind II; OLG Hamburg GRUR-RR 2004, 88). Irreführend ist in diesem Fall nicht die Unrichtigkeit der Werbeaussage, sondern der Umstand, dass sie jeder Grundlage entbehrt (OLG Hamburg NJOZ 2003, 2783). Wird eine Aussage auf eine wissenschaftliche Studie gestützt, die diese Aussage nicht trägt, so liegt eine Irreführung nicht in der (etwaigen) Falschheit der Aussage, sondern bereits darin, dass die werbend in Bezug genommene Studie die Aussage nicht in der behaupteten Weise bestätigt.

- b) Ausgehend von diesen Grundsätzen sind die streitgegenständlichen Werbeaussagen irreführend i. S. d. §§ 5 UWG, 3 HWG, da sie einer hinreichend wissenschaftlichen Absicherung entbehren. Die jeweils zum Beleg der einzelnen werblichen Äußerungen angeführte INHANCE-Studie ist nicht geeignet, diese Aussagen wissenschaftlich zu stützen.

Die angesprochenen Fachkreise werden die streitigen Werbeaussagen, wonach die INHANCE-Studie eine überlegene Wirksamkeit bzw. eine vergleichbare Sicherheit von Indacaterol gegenüber Tiotropium belegt habe, wie bereits dargelegt, dahingehend verstehen, dass es sich um eine wissenschaftlich gesicherte Erkenntnis handelt und zwar in dem Sinne, dass die Ergebnisse der INHANCE-Studie im Einklang mit den anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin ermittelt wurden (vgl. OLG Hamburg, Urteil vom 10.08.2006, 3 U 30/06, Rn.34 nach juris).

Gemessen an diesen Grundsätzen sind die streitgegenständlichen vergleichenden Werbeaussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Indacaterol und Tiotropium unter Berufung auf die INHANCE Studie unzulässig, weil die von der Antragsgegnerin als wissenschaftlicher Beleg herangezogene INHANCE-Studie die mit ihr verbundenen vergleichenden Werbeaussagen nicht rechtfertigt.

Die INHANCE-Studie erfüllt nicht die Anforderungen an evidenzbasierte vergleichende Werbeaussagen.

Die in Bezug genommen INHANCE-Studie hat die Wirkstoffe Indacaterol und Tiotropium unter gänzlich unterschiedlichen Studienbedingungen getestet, so dass die streitgegenständlichen vergleichenden Werbeaussagen auf diese Studie im Ergebnis nicht gestützt werden können. Die Untersuchung von Indacaterol erfolgte doppelblind und placebokontrolliert. Demgegenüber wurde der Tiotropium-Arm unverblindet und ohne Placebo-Kontrolle getestet. Der Wirkstoff Tiotropium wurde offen im Spiriva HandiHaler verabreicht. Durch dieses offene, nicht verblindete Studiendesign wird nach Ansicht der Kammer ein deutliches „Verzerrungspotential“ (Bias) generiert, insbesondere für die verwendeten subjektiven Studienendpunkte.

Die aus den Anlagen AS 15, 16 und 18 ersichtlichen Publikationen der EMA belegen, dass es sich bei der sog. Doppelverblindung um eines der wichtigsten Studiendesign-Techniken zur Vermeidung von Verzerrungen des Ergebnisses von klinischen Studien handelt. Gestützt wird diese Einschätzung durch die aus der Anlage AS 17 ersichtliche Veröffentlichung der FDA, die dort auf S.22 ausführt, dass offene klinische Studien, bei denen Patienten und Prüfer wissen, welcher Therapie der Patient zugeteilt sei, selten geeignet seien, Werbeaussagen zu unterstützen, die auf Patientenberichteten Endpunkten beruhen.

Auch die folgenden Entscheidungen des Hanseatischen Oberlandesgerichts und anderer Gerichte sprechen dafür, dass es sich bei der Doppelverblindung um eine regelmäßig unerlässliche Studientechnik handelt, um wissenschaftlich valide Erkenntnisse zu gewinnen (OLG Hamburg, Urteil vom 10. August 2006, 3 U 30/06; Magazindienst 2007, 336 ff; OLG Hamburg, Urteil vom 21.9.2006, 3 U 214/05; OLG Hamburg, Urteil vom 28. September 2006, Aktenzeichen 3 U 259/05, vgl. auch OLG Frankfurt, Ur. v. 12. Jan. 2006, Az. 6 U 241/04, Priorin-Kapseln, BeckRS 2006 03996; OLG Düsseldorf, Urteil vom 24.11.2009, I-20 U 194/08, 20 U 194/08, LG Hamburg, Urteil vom 21.04.2009, 312 O 136/09, nach juris).

Der Einwand der Antragsgegnerin im vorliegenden Fall sei eine Verblindung des Tiotropium-Arms nicht erforderlich gewesen, greift nicht durch. Insbesondere handelt es sich nach Auffassung der Kammer bei keinem der in den streitgegenständlichen Werbeaussagen in Bezug genommenen Parameter um rein objektive Messwerte, bei denen eine Verzerrung des Studienergebnisses durch die fehlende Verblindung des Tiotropium-Studienarms von vornherein ausgeschlossen sei.

Bei den aus dem Tenor zu 4-7 ersichtlichen Werbeaussagen liegt dies auf der Hand, da es sich um stark subjektiv geprägte Studienergebnisse handelt.

Aber auch bei dem Lungenfunktionswert FEV₁ handelt es sich nach Ansicht der Kammer – entgegen der Auffassung der Antragsgegnerin - nicht um einen rein objektiven Parameter, der etwa mit einer Temperaturmessung verglichen werden könne. Die Antragstellerin hat unter Vorlage der aus den Anlagen AS 21-23 ersichtlichen Veröffentlichungen glaubhaft gemacht, dass es sich bei dem Lungenfunktionswert um einen Wert handelt, bei dem die Messung stark von der Mitarbeit des Patienten und der Anleitung des Untersuchers sowie die Interaktion zwischen beiden abhängt. Insoweit besteht nach Auffassung der Kammer auch diesbezüglich ein erhebliches Verzerrungspotential.

Die Antragsgegnerin kann sich auch nicht mit Erfolg darauf berufen, die EMA selbst als zuständige Zulassungsbehörde habe durch die Aufnahme einer der streitgegenständlichen Aussagen in die Fachinformation des Onbrez Breezhaler, namentlich der Aussage: „Beide Dosierungen bewirkten einen Anstieg von 40 bis 50 ml gegenüber offen verabreichtem Tiotropium 18 Mikrogramm einmal täglich (150 Mikrogramm, $p=0,004$; 300 Mikrogramm, $p=0,01$)“ (Anlage AST 5, Punkt 5.1 sowie Anlage AG 5, Punkt 5.1) zum Ausdruck gebracht, dass die streitgegenständlichen vergleichenden Werbeaussagen zwischen Indacaterol und Tiotropium wissenschaftlich valide festgestellt seien.

Nach Auffassung der Kammer handelt es sich bei der aus der Anlage AG 5 überreichten Dokument insbesondere nicht um den EPAR (European Public Assessment Report) der EMA, sondern um die Fachinformation in anderer grafischer Darstellung. Vielmehr handelt es sich bei dem aus der Anlage AST 20 ersichtlichen Dokument um den EPAR der EMA, wie sich schon aus der Überschrift des Dokumentes ergibt.

Aus dem Umstand aber, dass sich der oben wiedergegebene Satz in der Fachinformation befindet, kann nicht geschlossen werden, dass die EMA als Zulassungsbehörde diese Aussage ausdrücklich auf ihre Konformität hin untersucht habe (vgl. LG Hamburg, Beschluss vom 28. Januar 2010, 327 O 40/10; vgl. auch BGH GRUR 2008, S. 1014 - Amlodipin). Die Fachinformation stellt nicht eine Kurzfassung des EPAR dar, sondern es handelt sich um zwei unterschiedliche Dokumente mit unterschiedlicher Entstehungsgeschichte, unterschiedlichem Verfasser und unterschiedlicher Zielsetzung. Der EPAR ist die Darstellung und Bewertung der wesentlichen Studienergebnisse und der wesentlichen Merkmale des Arzneimittels aus Sicht der EMA. Mit dem

EPAR wird die Zulassungsentscheidung der Öffentlichkeit erläutert. Der Wortlaut des EPAR stammt von der EMA und gibt folglich deren Auffassung sowie den Diskussionsstand unmittelbarer wieder als die Fachinformation, die die auf der Grundlage eines Entwurfs des Zulassungsinhabers erstellt wird. Für den Text des EPAR steht also die EMA ein, während der Text der Fachinformation vom Zulassungsinhaber vorgeschlagen wird und von der EMA beanstandet werden kann. Folglich ist nach Ansicht der Kammer im vorliegenden Verfahren der EPAR gegenüber der Fachinformation das aussagekräftigere und wichtigere Dokument.

In dem aus der Anlage AST 20 ersichtlichen EPAR trifft die EMA indes keine vergleichenden Aussagen zu den Wirkstoffen Indacaterol und Tiotropium, aus den geschlossen werden könnte, dass die EMA die INHANCE- Studie auch in Bezug auf den Vergleich zwischen diesen beiden Wirkstoffen für wissenschaftlich valide hält.

Nach alledem kann offen bleiben, ob die weiteren Einwände der Antragstellerin gegen die einzelnen Werbeaussagen durchgreifend sind.

II.

Die Kostenentscheidung basiert auf § 91 Abs. 1 ZPO.

Dr. Söchtig

Rühle

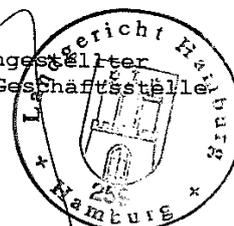
Perels

VRiLG Perels befindet sich im Urlaub und ist daher gehindert zu unterschreiben.

Dr. Söchtig

Ausgefertigt

Rueß, Justizfachangestellter
als Urkundsbeamter der Geschäftsstelle



Anhang 2:

Informationsbeschaffung für die Metaanalyse zur Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten untereinander

Wir führten eine bibliographische Literaturrecherche nach relevanten Studien in der Datenbank MEDLINE durch und nutzten dafür die Suchoberfläche PUBMED der U.S. National Library of Medicine. Gesucht wurden randomisierte kontrollierte Studien an COPD-Patienten, in denen als Intervention ein langwirksamer Betaagonist geprüft wurde.

Die angewandte Suchstrategie wird in Tabelle 1 angegeben:

Tabelle 1:

#	Searches
1	COPD[Title/Abstract]
2	Chronic obstructive pulmonary disease [Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	Beta-2 agonist[Title/Abstract]
5	Beta(2) agonist [Title/Abstract]
6	β(2) agonist[Title/Abstract]
7	β-2 agonist[Title/Abstract]
8	β-2 adrenoceptor agonist[Title/Abstract]
9	β(2) adrenoceptor agonist[Title/Abstract]
10	β-2 adrenergic agonist[Title/Abstract]
11	β(2) adrenergic agonist[Title/Abstract]
12	(((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11
13	Salmeterol[Title/Abstract]
14	Serevent[Title/Abstract]
15	89365-50-4[EC/RN Number]
16	((#13) OR #14) OR #15
17	Formoterol[Title/Abstract]
18	Foradil[Title/Abstract]
19	73573-87-2[EC/RN Number]
20	((#17) OR #18) OR #19
21	Indacaterol[Title/Abstract]
22	Onbrez[Title/Abstract]
23	(#21) OR #22
24	(#3) AND #12
25	(#3) AND #16
26	(#3) AND #20
27	(#3) AND #23
28	((#24) OR #25) OR #26) OR #27
29	(#28) AND randomized controlled trial[Publication Type]

Diese Recherche (durchgeführt am 23.11.2011) ergab 305 Treffer. Zusätzliche bibliographische Recherchen wurden über die Suchoberfläche OVID in der

Literaturdatenbank EMBASE sowie in den EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (4th Quarter 2011) durchgeführt (am 25.11.2011). Die dabei angewandten Suchstrategien sind nachfolgend in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt:

Tabelle 2:

#	EMBASE – Searches
1	(salmeterol xinafoate/ct or salmeterol/ct) and randomized controlled trial/ and chronic obstructive lung disease/ and disease exacerbation/
2	(formoterol fumarate/ct or formoterol/ct) and randomized controlled trial/ and chronic obstructive lung disease/ and disease exacerbation/
3	indacaterol/ct and randomized controlled trial/ and chronic obstructive lung disease/ and disease exacerbation/

Tabelle 3:

#	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials – Searches
1	(Serevent or salmeterol) and random\$.pt. and Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ and exacerbation\$
2	Formoterol and random\$.pt. and Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ and exacerbation\$
3	Indacaterol and random\$.pt. and Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ and exacerbation\$

Hierbei wurden 8 weitere Publikationen identifiziert, die im Rahmen der ersten bibliographischen Recherche in MEDLINE nicht aufgefunden worden waren. Somit ergaben sich insgesamt 313 zu screenende potenziell relevante Dokumente zum Thema. Diese wurden anhand der folgenden Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) einer detaillierten Prüfung unterzogen:

Tabelle 4:

Einschlusskriterium	Zahl der ausgeschlossenen Dokumente
E1 Patientenpopulation mit COPD	Nicht E1: 14
E2 Intervention: Monotherapie mit Salmeterol, Formoterol oder Indacaterol als Dauertherapie in zugelassener Dosierung	Nicht E2: 104
E3 Vergleichsintervention: Monotherapie mit einem anderen langwirksamen Betaagonisten, Tiotropium oder Placebo	Nicht E3: 43
E4 Studiendauer mindestens 6 Monate	Nicht E4: 97
E5 Endpunkt Exazerbationen berichtet	Nicht E5: 3
E6 randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht E6: 3
E7 Vollpublikation mit zumindest Abstract in englischer Sprache	Nicht E7: 1

Somit verletzten 265 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss. Deren Zitate finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes am Ende dieses Anhangs. Es verblieben 48 Publikationen zu 19 relevanten Studien.

In fünf Studien wurde ein langwirksamer Betaagonist mit Tiotropium verglichen. Es handelt sich um die drei bereits im Vorbericht zur Nutzenbewertung von Tiotropium bei COPD gewürdigten Studien 205.130, 205.137, 205.389 (POET-COPD®), CQAB149B2335s (INHANCE) sowie FOR258F2402. Weitere Studien mit einem Direktvergleich von Tiotropium mit einem langwirksamen Betaagonisten sind somit seit Abschluss der Informationsbeschaffung durch das IQWiG am 13.04.2010 nicht hinzugekommen.

In zwei Studien wurde ein langwirksamer Betaagonist mit einem anderen langwirksamen Betaagonisten verglichen. Es handelt sich um die Studien INVOLVE (NCT00393458), in der Indacaterol in zwei Dosierungen (300 µg bzw. 600 µg 1x täglich) mit Formoterol (12 µg 2x täglich) verglichen wurde, sowie INLIGHT-2 (NCT00567996), in der Indacaterol in der Standarddosierung (150 µg 1x täglich) mit Salmeterol (50 µg 2x täglich) verglichen wurde. Aus der INVOLVE-Studie ist nur die Dosierung von 300 µg 1x täglich relevant für die vorliegende Nutzenbewertung, weil die höhere Dosierung von 600 µg 1x täglich nicht zugelassen ist.

Die identifizierten Studien und die jeweils relevanten Informationsquellen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Studienpool zur Metaanalyse langwirksamer Betaagonisten versus Placebo mit Subgruppen nach Wirkstoff

Studie	Relevante Unterlagen Publikation	Zusätzliche Datenquelle	Bemerkung
Vergleich Indacaterol versus Placebo			
NCT00393458 (INVOLVE)	Dahl 2010 [1]		Berücksichtigung der 1x300µg Indacaterol Dosis in Sensitivitätsanalyse
NCT00463567 (INHANCE)	Donohue 2010 [2]		Berücksichtigung der 1x300µg Indacaterol Dosis in Sensitivitätsanalyse
NCT00567996 (INLIGHT-2)	Kornmann 2011 [3]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	
Vergleich Salmeterol versus Placebo			
Chapman 2002	Chapman 2002 [4]		
205.130	Donohue 2002 [5] Donohue 2003 [6] Brusasco 2003 [7] Hodder 2007 [8]	Studienbericht Boehringer Ingelheim	
205.137	Brusasco 2003 [7] Hodder 2007 [8]	Studienbericht Boehringer Ingelheim	
SFCA3006	Mahler 2002 [9] Hanania 2005 [10]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
TRISTAN	Calverley 2003 [11] Steurer-Stey 2003 [12] Hackam 2003 [13] Vestbo 2004 [14] Vestbo 2005 [15] Keene 2007 [16]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
SFCA3007	Hanania 2003 [17] Hanania 2005 [10]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
SMS40026	Stockley 2006 [18]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
NCT00268216 (TORCH)	Calverley 2007 [19] Vestbo 2004 [20] Corhay 2007 [21] McGarvey 2007 [22] Nitschmann 2007 [23] Weitz 2007 [24] Celli 2008 [25] D'Urzo 2008 [26] Crim 2009 [27] Ferguson 2009 [28] Jenkins 2009 [29] Keene 2009 [30] Sacchetta 2009 [31] Vestbo 2009 [32] Briggs 2010 [33] Calverley 2010 [34] Drummond 2010 [35] Celli 2011 [36] Jones 2011 [37]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
NCT00567996 (INLIGHT-2)	Kornmann 2011 [3]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	

Tabelle 5: Studienpool zur Metaanalyse langwirksamer Betaagonisten versus Placebo mit Subgruppen nach Wirkstoff (Fortsetzung)

Studie	Relevante Unterlagen Publikation	Zusätzliche Datenquelle	Bemerkung
Vergleich Formoterol versus Placebo			
Rossi 2002	Rossi 2002 [38]		Berücksichtigung der 2x24µg Formoterol Dosis in Sensitivitätsanalyse
NCT00134979	Vogelmeier 2008 [39]		
NCT00393458 (INVOLVE)	Dahl 2010 [1]		
Calverley 2003	Calverley 2003 [40] Lofdahl 2004 [41]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
Szafranski 2003	Szafranski 2003 [42]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
Campbell 2005	Campbell 2005 [43]		Keine Berücksichtigung des Studienarms mit Formoterol als Bedarfstherapie
NCT00206167	Rennard 2009 [44] Celli 2011 [45]	Wang Metaanalyse 2011 [47]1	
NCT00206154	Tashkin 2008 [46] Celli 2011 [45]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	

Tabelle 6: Studienpool zum Direktvergleich von langwirksamen Betaagonisten

Studie	Relevante Unterlagen Publikation	Zusätzliche Datenquelle	Bemerkung
Vergleich Indacaterol versus Salmeterol			
NCT00567996 (INLIGHT-2)	Kornmann 2011[3]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	
Vergleich Indacaterol versus Formoterol			
NCT00393458 (INVOLVE)	Dahl 2010 [1]		Berücksichtigung der 1x300µg Indacaterol Dosis

Zu manchen der Studien konnten die gesuchten Informationen für den Endpunkt „Patienten mit mindestens einer Exazerbation“ aus den aufgefundenen Publikationen nicht entnommen werden. In diesem Fall wurde auf die in der Metaanalyse von Wang et al. (2011)⁴⁷ bzw. in der Mixed-Treatment-Comparison Metaanalyse von Baker et al. (2009)⁴⁸ angegebenen Werte zurückgegriffen, die z.T. durch direkte Anfragen bei Studienleitern und Arzneimittelherstellern ermittelt worden waren.

Literaturverzeichnis

1. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-479
2. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-162
3. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-279
4. Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, Dhillon DP, Faurschou P, Goldstein RS, Kuipers AF; International study group. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J* 2002; 9: 178-185
5. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L A. 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55
6. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1014-1020
7. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399-404. Erratum in: *Thorax* 2005; 60: 105
8. Hodder R, Kesten S, Menjoge S, Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *Embase International Journal of COPD* 2007; 2: 157-167
9. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091
10. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, Emmett A, Horstman D, Knobil K. The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 19-22
11. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C; TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456
12. Steurer-Stey C. Inhalative beta 2-Agonisten oder Kortikosteroide als Einzelmedikation im Vergleich zu einer Kombinationstherapie bei COPD-Patienten. *Praxis (Bern 1994)* 2003; 92: 1324-1325
13. Hackam DG. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease: Combination or component therapy? *CMAJ* 2003; 168: 1296-1297
14. Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA, Calverley P, Pauwels R, Jones P; TRISTAN Study Group. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1045-1050
15. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P; TRISTAN study group. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 301-304

16. Keene ON, Jones MR, Lane PW, Anderson J. Analysis of exacerbation rates in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: example from the TRISTAN study. *Pharm Stat* 2007; 6: 89-97
17. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, Shah T. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-843
18. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006; 61: 122-128
19. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789
20. Vestbo J; TORCH Study Group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24: 206-210
21. Corhay JL, Louis R. Clinical study of the month: the TORCH study (TOwards a Revolution in COPD Health). *Rev Med Liege* 2007; 62: 230-234
22. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411-415
23. Nitschmann S, Schultze-Werninghaus G. Impact of COPD therapy on patient survival: the TORCH Study (TOwards a Revolution in COPD Health). *Internist* 2007; 48: 1450-1452
24. Weitz B. Combination treatment of COPD does not lower the mortality. *Embase Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007; 132: 651
25. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PM. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-338
26. D'Urzo AD The "Towards a Revolution in COPD Health" study: Comparing treatment strategies. *Embase Canadian Family Physician* 2008; 54: 740-741
27. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641-647
28. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J, Celli B. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136: 1456-1465
29. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Yates JC, Willits LR, Vestbo J. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59
30. Keene ON, Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW. Methods for therapeutic trials in COPD: lessons from the TORCH trial. *Eur Respir J* 2009; 34: 1018-1023
31. Sacchetta A. Long term therapy and outcome of chronic obstructive pulmonary disease with or without co-morbidity: The TORCH study. *Embase Italian Journal of Medicine* 2008; 2: 11-15
32. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Knobil K, Willits LR, Yates JC, Jones PW. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939-943
33. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley PM, Jones PW, Vestbo J; TOwards a Revolution in COPD Health (TORCH) investigators. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010; 35: 532-539

34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Crim C, Willits LR, Yates JC, Vestbo J; TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-725
35. Drummond MB, Wise RA, John M, Zvarich MT, McGarvey LP. Accuracy of death certificates in COPD: analysis from the TORCH trial. *COPD* 2010; 7: 179-185
36. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PM, Yates JC, Anderson JA, Willits LR, Wise RA; Investigators of the TORCH Study. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 317-322
37. Jones PW, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Ferguson GT, Jenkins C, Yates JC, Vestbo J, Spencer MD; TORCH investigators. Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011; 12: 71
38. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, Della Cioppa G; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-1069
39. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med.* 2008; 102: 1511-1520
40. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-919. Erratum in: *Eur Respir J* 2004; 24: 1075
41. Löfdahl C-G, Ericsson A, Svensson K, Andreasson E. Cost effectiveness of budesonide/formoterol in a single inhaler for COPD compared with each monocomponent used alone. *Embase Pharmacoeconomics* 2005; 23: 365-375
42. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81. Erratum in: *Eur Respir J* 2003; 21: 912
43. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, Tornling G, Nihlén U, Bengtsson T, Rabe KF. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1511-1520
44. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 549-565
45. Celli BR, Tashkin DP, Rennard SI, McElhattan J, Martin UJ. Bronchodilator responsiveness and onset of effect with budesonide/formoterol pMDI in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1176-1188
46. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, Goldman M. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68: 1975-2000
47. Wang J, Nie B, Xiong W, and Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2011; doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01285.x
48. Baker WL, Baker EL, and Coleman CI. Pharmacologic Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 891-905

Ausgeschlossene Studien und Ausschlussgrund:

E1 (Population)

1. Chopra N, Williams M, Rimmer M, Kahl L, Jenkins M; SMO30006 and SMO30007 International Study Teams. Salmeterol HFA is as effective as salmeterol CFC in children and adults with persistent asthma. *Respir Med* 2005;99 Suppl A: S1-S10
2. Corda L, Bertella E, La Piana GE, Boni E, Redolfi S, Tantucci C. Inhaled corticosteroids as additional treatment in alpha-1-antitrypsin-deficiency-related COPD. *Respiration* 2008; 76: 61-68
3. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R, Fabbri LM, Aisanov Z, Cameron R, Owen R, Higgins M. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy* 2008; 63: 103-111
4. Lu S, Liu N, Dass SB, Reiss TF, Knorr BA. Randomized, placebo-controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir Med* 2009; 103: 342-347
5. Morice AH, Hochmuth L, Ekelund J, Thorén A, Puterman AS. Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 32-39
6. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1874-1883
7. Nishi K, Fujimura M, Myou S, Ooka T, Sakamoto S, Saitou M, Kasahara K, Matsuda T. Comparison of the bronchodilator activities of oxitropium bromide, fenoterol, and their combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Clin Auton Res* 1993; 3: 41-44
8. Overbeek SE, Kerstjens HA, Bogaard JM, Mulder PG, Postma DS. Is delayed introduction of inhaled corticosteroids harmful in patients with obstructive airways disease (asthma and COPD)? The Dutch CNSLD Study Group. The Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Groups. *Chest* 1996; 110: 35-41
9. Pearlman DS, Greos L, LaForce C, Orevillo CJ, Owen R, Higgins M. Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 90-95
10. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Craig T, Denlinger L, Engle LL, DiMango EA, Fahy JV, Israel E, Jarjour N, Kazani SD, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Lugogo N, Martin RJ, Meyers DA, Ramsdell J, Sorkness CA, Sutherland ER, Szeffler SJ, Wasserman SI, Walter MJ, Wechsler ME, Chinchilli VM, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-1726
11. Rasche K, Duchna HW, Orth M, Bauer TT, Lauer J, Podbregar D, Schultze-Werninghaus G. Zur Wirkung von Salmeterol bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom. *Pneumologie*. 1998; 52: 11-13
12. Rutten-van Mülken MP, Van Doorslaer EK, Jansen MC, Kerstjens HA, Rutten FF. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 975-982
13. Schermer TR, Albers JM, Verblact HW, Costongs RJ, Westers P. Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD. *Fam Pract* 2007; 24: 181-188
14. Veale D, Cooper BG, Griffiths CJ, Corris PA, Gibson GJ. The effect of controlled-release salbutamol on sleep and nocturnal oxygenation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1994; 88: 121-124

E2 (Prüfintervention)

1. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, Fitzgerald M, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, McIvor A, Balter M, O'Donnell D. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir J* 2004; 11: 581-585
2. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, Hernandez P, Rivington R, Road J, Hoffstein V, Hodder R, Marciniuk D, McCormack D, Fox G, Cox G, Prins HB, Ford G, Bleskie D, Doucette S, Mayers I, Chapman K, Zamel N, FitzGerald M; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-555
3. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Leimer I, Kesten S. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir Med* 2009; 103: 1415-1420
4. Akamatsu K, Yamagata T, Takahashi T, Miura K, Maeda S, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal beta(2)-agonist. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 701-707
5. Andò F, Ruggeri P, Girbino G, Cazzola M. Tiotropium and salmeterol/fluticasone combination do not cause oxygen desaturation in COPD. *Respir Med* 2008; 102: 815-818
6. Balkissoon R, Make B. A double-blind crossover study comparing the safety and efficacy of three weeks of Flu/Sal 250/50 bid plus albuterol 180 ug prn q4 hours to Flu/Sal 250/50 bid plus albuterol/Ipratropium bromide 2 puffs prn q4 hours in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2008; 5: 221-227
7. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, Johnson M, Thomson NC, Jeffery PK; SCO30005 Study Group. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-743
8. Bateman ED, van Dyk M, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 20-25
9. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, Boorsma M, Bondesson E, Koëter GH, Kauffman HF, van Oosterhout AJ, Kerstjens HA. Anti-inflammatory effects of combined budesonide/formoterol in COPD exacerbations. *COPD* 2008; 5: 282-290
10. Beier J, Chanez P, Martinot JB, Schreurs AJ, Tkáčová R, Bao W, Jack D, Higgins M. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 740-749
11. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-975
12. Bernstein JA, Liu N, Knorr BA, Smugar SS, Hanley WD, Reiss TF, Greenberg S. MK-0633, a potent 5-lipoxygenase inhibitor, in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011; 105: 392-401
13. Blosser SA, Maxwell SL, Reeves-Hoche MK, Localio AR, Zwillich CW. Is an anticholinergic agent superior to a beta 2-agonist in improving dyspnea and exercise limitation in COPD? *Chest* 1995; 108: 730-735
14. Braun SR, Levy SF. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. *Am J Med* 1991; 91: 28S-32S
15. Brown RA, Allegra L, Matera MG, Page CP, Cazzola M. Additional clinical benefit of enoxaparin in COPD patients receiving salmeterol and fluticasone propionate in combination. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 419-424
16. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, Wedzicha JA; Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE)

- Investigators. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-512
17. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, D'Amato M. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 556-561
 18. Cazzola M, Matera GM. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007; 101: 957-962
 19. Cazzola M, Matera MG, D'Amato M, Noschese P, Califano C, Di Perna F, Terzano C, D'Amato G. Long-acting beta2-agonists in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Clinical Drug Investigation* 2002; 22: 369-376
 20. Cazzola M, Noschese P, Centanni S, Santus P, Di Marco F, Spicuzza L, Di Maria GU. Salmeterol/fluticasone propionate in a Single Inhaler Device versus theophylline+fluticasone propionate in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 141-145
 21. Cazzola M, Noschese P, Di Perna F. Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 59-63
 22. Cazzola M, Santus P, Di Marco F, Boveri B, Castagna F, Carlucci P, Matera MG, Centanni S. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol + fluticasone and formoterol + budesonide in patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 453-457
 23. Celik P, Sakar A, Havlucu Y, Yuksel H, Turkdogan P, Yorgancioglu A. Short-term effects of montelukast in stable patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2005; 99: 444-450
 24. Colice GL. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 100: 11S-18S
 25. Cook D, Guyatt G, Wong E, Goldstein R, Bedard M, Austin P, Ramsdale H, Jaeschke R, Sears M. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 85-90
 26. Dalby C, Polanowski T, Larsson T, Borgström L, Edsbäcker S, Harrison TW. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2009; 10: 104
 27. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; 124: 844-849
 28. de Jong JW, Koëter GH, van der Mark TW, Postma DS. Effects of cessation of terbutaline treatment on airway obstruction and responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 684-688
 29. Donohue JF, Kalberg C, Emmett A, Merchant K, Knobil K. A short-term comparison of fluticasone propionate/salmeterol with ipratropium bromide/albuterol for the treatment of COPD. *Treat Respir Med* 2004; 3: 173-181
 30. Dransfield MT, Cockcroft JR, Townsend RR, Coxson HO, Sharma SS, Rubin DB, Emmett AH, Cicale MJ, Crater GD, Martinez FJ. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on arterial stiffness in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1322-1330
 31. Fang LZ, Liang X, Zhang JQ, Liu L, Fu WP, Zhao ZH, Dai LM. [Combination of inhaled salmeterol/fluticasone and tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31: 811-814
 32. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care--the SPiRiva Usual CarE (SPRUCE) study. *Respir Res* 2007; 8: 45
 33. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 100: 30S-39S
 34. Gigliotti F, Gurrieri G, Duranti R, Gorini M, Scano G. Effects of intravenous broxaterol on respiratory drive and neuromuscular coupling in COPD patients. *Eur Respir J* 1993; 6: 371-377

35. Goldkorn A, Diotto P, Burgess C, Weatherall M, Holt S, Beasley R, Siebers R. The pulmonary and extra-pulmonary effects of high-dose formoterol in COPD: a comparison with salbutamol. *Respirology* 2004; 9: 102-108
36. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Lloyd J, Dilworth JP. Mucociliary clearance in COPD can be increased by both a D2/beta2 and a standard beta2 agonists. *Respir Med* 2005; 99: 145-151
37. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, McMurray JJ. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 684-690
38. Heimer D, Brami JL, Liberman D, Bark H. Comparison of a B2 adrenergic agonist and an anticholinergic agent given by sequential inhalation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 307-310
39. Hiller FC, Alderfer V, Goldman M. Long-term use of Viozan (sibenaedet HCl) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a 1-year study. *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S45-S52
40. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011; 16: 95-101
41. Ibsen TB, Svendsen UG. [The significance of incorrect spray technic on the consumption of terbutaline in patients with chronic obstructive lung disease]. *Ugeskr Laeger* 1990; 152: 1375-1378
42. Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K; Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD (BAREC) Study Group. Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104: 267-274
43. Ind PW, Laitinen L, Laursen L, Wenzel S, Wouters E, Deamer L, Nystrom P. Early clinical investigation of Viozan (sibenaedet HCl), a novel D2 dopamine receptor, beta2-adrenoceptor agonist for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease symptoms. *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S9-S21
44. Iversen ET, Eiken PA, Nielsen LM, Laursen LC, Maltbaek N, Tønnesen FV, Rasmussen FV. [Theophylline treatment of irreversible, chronic obstructive pulmonary disease]. *Ugeskr Laeger* 1994; 156: 5696-5699.
45. Iversen ET, Sørensen T, Heckscher T, Jensen JI. Effect of terbutaline on exercise capacity and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 1999; 177: 263-271
46. Kaplan A. Effects of tiotropium combined with either salmeterol or salmeterol/fluticasone in moderate to severe COPD. *Primary Care Respiratory Journal* 2007; 16: 258-260
47. Karpel JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99: 871-876
48. Karpel JP, Kotch A, Zinny M, Pesin J, Alleyne W. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta-agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994; 105: 1089-1094
49. Keene ON, Jones MR, Lane PW, Anderson J. Analysis of exacerbation rates in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: example from the TRISTAN study. *Pharm Stat* 2007; 6: 89-97
50. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koëter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49: 1109-1115
51. Kerstjens HA, Brand PL, Quanjer PH, van der Bruggen-Bogaarts BA, Koëter GH, Postma DS. Variability of bronchodilator response and effects of inhaled corticosteroid treatment in obstructive airways disease. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1993; 48: 722-729
52. Kuleci S, Hanta I, Kocabas A, Canacankatan N. The effect of different treatment modalities on oxidative stress in COPD. *Adv Ther* 2008; 25: 710-717

53. Kurashima K, Hara K, Yoneda K, Kanauchi T, Kagiya N, Tokunaga D, Takayanagi N, Ubukata M, Sugita Y. Changes in lung function and health status in patients with COPD treated with tiotropium or salmeterol plus fluticasone. *Respirology* 2009; 14: 239-244
54. Laursen LC, Lindqvist A, Hepburn T, Lloyd J, Perrett J, Sanders N, Rocchiccioli K. The role of the novel D2/beta2-agonist, Viozan (sibenadet HCl), in the treatment of symptoms of chronic obstructive pulmonary disease: results of a large-scale clinical investigation. *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S23-S33
55. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007; 12: 732-739
56. Make B, Hanania NA, ZuWallack R, Kalberg C, Emmett A, Brown CP, Knobil K. The efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium/albuterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27: 531-542
57. Malerba M, Boni E, Romagnoni G, Filippi B, Politi A, Giustina A, Tantucci C, Grassi V. Effects of beta 2-agonists during cardiopulmonary exercise test in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49: 389-393
58. Malliotakis P, Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients: a prospective clinical study. *Respir Med* 2007; 101: 300-307
59. Man GC, Champman KR, Ali SH, Darke AC. Sleep quality and nocturnal respiratory function with once-daily theophylline (Uniphyll) and inhaled salbutamol in patients with COPD. *Chest* 1996; 110: 648-653
60. Mendes ES, Campos MA, Wanner A. Airway blood flow reactivity in healthy smokers and in ex-smokers with or without COPD. *Chest* 2006; 129: 893-898
61. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834-837
62. Morrison JF, Jones PC, Muers MF. Assessing physiological benefit from domiciliary nebulized bronchodilators in severe airflow limitation. *Eur Respir J* 1992; 5: 424-429
63. Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effect of inspiratory flow rate on beta2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 42-46
64. Murdoch RD, Cowley H, Kelly J, Higgins R, Webber D. Cilomilast (Ariflo) does not potentiate the cardiovascular effects of inhaled salbutamol. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 521-527
65. Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, Aaron SD, Sullivan SD, Vandemheen KL, Jones PW, Fitzgerald JM. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax* 2008; 63: 962-967
66. Nava S, Crotti P, Gurrieri G, Fracchia C, Rampulla C. Effect of a beta 2-agonist (broxaterol) on respiratory muscle strength and endurance in patients with COPD with irreversible airway obstruction. *Chest* 1992; 101: 133-140
67. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Izumi T. Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled beta 2-agonist in the treatment of stable COPD? *Chest* 1993; 104: 179-184
68. Panettieri RA Jr, MacIntyre N, Sims M, Kerwin E, Fogarty C, Noonan M, Claus R, Andrews WT. Comparison of the efficacy and safety of arformoterol 15 microg twice daily and arformoterol 30 microg once daily in COPD: a single-dose, multicenter, randomized, modified-blind, two-way crossover study. *Clin Ther* 2009; 31: 1716-1723
69. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O, Persson T, Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 1-11

70. Pasqua F, Biscione G, Crigna G, Auciello L, Cazzola M. Combining triple therapy and pulmonary rehabilitation in patients with advanced COPD: a pilot study. *Respir Med* 2010; 104: 412-417
71. Peng DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 778-784
72. Pillet O, Manier G, Castaing Y. Anticholinergic versus beta 2-agonist on gas exchange in COPD: a comparative study in 15 patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 3-8
73. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008; 134: 255-262
74. Regiane Resqueti V, Gorostiza A, Gáldiz JB, López de Santa María E, Casan Clarà P, Güell Rous R. [Benefits of a home-based pulmonary rehabilitation program for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 599-604
75. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, Kornmann O, Perry S, Jack D, Owen R, Higgins M. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008; 102: 1033-1044
76. Santus P, Centanni S, Verga M, Di Marco F, Matera MG, Cazzola M. Comparison of the acute effect of tiotropium versus a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir Med* 2006; 100: 1277-1281
77. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381-390
78. Seider N, Abinader EG, Oliven A. Cardiac arrhythmias after inhaled bronchodilators in patients with COPD and ischemic heart disease. *Chest* 1993; 104: 1070-1074
79. Shivaram U, Cash ME, Mateo F, Shim C. Effects of high-dose ipratropium bromide and oral aminophylline on spirometry and exercise tolerance in COPD. *Respir Med* 1997; 91: 327-334
80. Shrestha M, O'Brien T, Haddox R, Gourlay HS, Reed G. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide to beta-agonist therapy. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1206-1209
81. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 592-598
82. Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, Owen KA, Waller RF, Khandelwahl S, Maki K, Rohail T, D'Alfonso N. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 496-500
83. Smith BJ, Appleton SL, Veale AJ, McElroy HJ, Veljkovic D, Saccoia L. Eformoterol n-of-1 trials in chronic obstructive pulmonary disease poorly reversible to salbutamol. *Chron Respir Dis* 2004; 1: 63-69
84. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekström T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11
85. Stolz D, Pollak V, Chhajed PN, Gysin C, Pflimlin E, Tamm M. A randomized, placebo-controlled trial of bronchodilators for bronchoscopy in patients with COPD. *Chest* 2007; 131: 765-772
86. Suruda T, Nakamura H, Kobayashi H, Uetani K, Nishio M, Higashimoto Y, Funasako M, Ohata M. [Effects of aerosol oxitropium bromide and fenoterol on maximal exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease and their correlation with air flow during exercise and with parameters of maximal exercise]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 1089-1095
87. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary

- function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today* 2010; 40: 923-930
88. Suzuki S, Watanuki Y, Yoshiike Y, Okubo T. Effects of fenoterol on ventilatory response to hypercapnia and hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 125-129
 89. Tang YJ, Wang K, Yuan T, Qiu T, Xiao J, Yi Q, Feng YL. Salmeterol/fluticasone treatment reduces circulating C-reactive protein level in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1652-1657
 90. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, Huang H, Goodwin E, Schaefer K, Hanrahan JP, Andrews WT. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir Med* 2009; 103: 516-524
 91. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, Tomlinson L, Rinehart M, Denis-Mize K. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir Med* 2008; 102: 479-487
 92. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. *Chest* 2005; 127: 818-824
 93. Vecchiet L, Pieralisi G, Ambrosi L, Di Lorenzo L, Cantini L. Inhaled beclomethasone dipropionate administered through a new spacer device: a controlled clinical study. *Adv Ther* 1996; 13: 335-346
 94. Wanner A, Campos MA, Mendes E. Airway blood flow reactivity in smokers. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 126-129
 95. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26
 96. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995; 108: 1568-1571
 97. Weiner P, Weiner M, Rabner M, Waizman J, Magadle R, Zamir D. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med* 1999; 245: 83-89
 98. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-750
 99. Wesseling G, Mostert R, Wouters EF. A comparison of the effects of anticholinergic and beta 2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992; 101: 166-173
 100. Williamson PA, Short PM, Clearie KL, Vaidyanathan S, Fardon TC, Howaniec LJ, Lipworth BJ. Paradoxical trough effects of triple therapy with budesonide/formoterol and tiotropium bromide on pulmonary function outcomes in COPD. *Chest* 2010; 138: 595-604
 101. Yang CT, Lin HC, Lin MC, Wang CH, Lee CH, Kuo HP. Effect of beta 2-adrenoceptor agonists on plasma potassium and cardiopulmonary responses on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 341-345
 102. Yang SC, Wu MC. The response pattern of patients with chronic airway obstruction to bronchodilators. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 88: 700-706
 103. Zhang X, Waterman LA, Ward J, Baird JC, Mahler DA. Advantages of endurance treadmill walking compared with cycling to assess bronchodilator therapy. *Chest* 2010; 137: 1354-1361
 104. Zheng JP, Yang L, Wu YM, Chen P, Wen ZG, Huang WJ, Shi Y, Wang CZ, Huang SG, Sun TY, Wang GF, Xiong SD, Zhong NS. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 1756-1763

E3 (Vergleichsintervention)

1. Akkoca Yildiz O, Onen ZP, Demir G, Eriş Gülbay B, Saryal S, Karabiyikoğlu G. Is there any difference between effects of ipratropium bromide and formoterol on exercise capacity in moderate COPD patients? *Tuberik Toraks* 2006; 54: 105-113
2. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, Knobil K, O'Dell D, Kalberg C, Crater G. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009; 6: 320-329
3. Ayers ML, Mejia R, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Effectiveness of salmeterol versus ipratropium bromide on exertional dyspnoea in COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 1132-1137
4. Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, Varoli G, Papi A, Brusasco V. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010; 104: 1858-1868
5. Cazzola M, Califano C, Di Perna F, D'Amato M, Terzano C, Matera MG, D'Amato G, Marsico SA. Acute effects of higher than customary doses of salmeterol and salbutamol in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2002; 96: 790-795
6. Cazzola M, Centanni S, Boveri B, Di Marco F, Santus P, Matera MG, Allegra L. Comparison of the bronchodilating effect of salmeterol and zafirlukast in combination with that of their use as single treatments in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2001; 68: 452-459
7. Cazzola M, Centanni S, Regorda C, di Marco F, di Perna F, Carlucci P, Boveri B, Santus P. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 41-45
8. Cazzola M, D'Amato M, Califano C, Di Perna F, Calderaro E, Matera MG, D'Amato G. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered-dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 2002; 24: 595-604
9. Cazzola M, Di Lorenzo G, Di Perna F, Calderaro F, Testi R, Centanni S. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* 2000; 118: 1576-1581
10. Cazzola M, Grella E, Matera MG, Mazzarella G, Marsico SA. Onset of action following formoterol Turbuhaler and salbutamol pMDI in reversible chronic airway obstruction. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 97-102
11. Cazzola M, Matera MG, D'Amato M, Califano C, Sanduzzi A, Vatrella A, D'Amato G. Bronchodilator response to formoterol Turbuhaler in patients with COPD under regular treatment with formoterol Turbuhaler. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 105-109
12. Cazzola M, Matera MG, Di Perna F, Calderaro F, Califano C, Vinciguerra A. A comparison of bronchodilating effects of salmeterol and oxitropium bromide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 354-357
13. Cazzola M, Pasqua F, Ferri L, Biscione G, Cardaci V, Matera MG. Rapid onset of bronchodilation with formoterol/beclomethasone Modulite and formoterol/budesonide Turbuhaler as compared to formoterol alone in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 118-122
14. Cazzola M, Santus P, Castagna F, Di Marco F, Terzano C, Matera MG, Centanni S. Addition of an extra dose of salmeterol Diskus to conventional dose of salmeterol Diskus in patients with COPD. *Respir Med* 2002; 96: 439-443
15. Cazzola M, Santus P, Di Marco F, Carlucci P, Mondoni M, Matera MG, Centanni S. Onset of action of formoterol/budesonide in single inhaler vs. formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 121-125
16. Cazzola M, Santus P, Matera MG, Carlucci P, Belloli E, Di Marco F, Centanni S. A single high dose of formoterol is as effective as the same dose administered in a cumulative manner in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2003; 97: 458-462

17. Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Matera MG. Early reversibility to salbutamol does not always predict bronchodilation after salmeterol in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 1012-1016
18. D'Agostino B, Polverino M, Cirino G, Lombardi A, Grassi B, Sullo N, Santoriello C, Polverino F, Orloff D, Matteis M, Rossi F. Exercise capacity and cytochrome oxidase activity in muscle mitochondria of COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 83-90
19. de Mey C, Nassr N, Lahu G. No relevant cardiac, pharmacokinetic or safety interactions between roflumilast and inhaled formoterol in healthy subjects: an open-label, randomised, actively controlled study. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11: 7
20. Di Lorenzo G, Morici G, Drago A, Pellitteri ME, Mansueto P, Melluso M, Norrito F, Squassante L, Fasolo A. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. SLMT02 Italian Study Group. *Clin Ther* 1998; 20: 1130-1148
21. Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, Campbell SC, Rinehart M, Denis-Mize K. Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 199-208
22. Donohue JF, Hanania NA, Sciarappa KA, Goodwin E, Grogan DR, Baumgartner RA, Hanrahan JP. Arformoterol and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a one year evaluation of safety and tolerance. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 37-48
23. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Rapatz G, Kottakis J; FOR-INT-03 Study Group. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119: 1347-1356
24. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695-703
25. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102: 1099-1108
26. Fukuchi Y, Nagai A, Seyama K, Nishimura M, Hirata K, Kubo K, Ichinose M, Aizawa H; Research Group TB. Clinical efficacy and safety of transdermal tulobuterol in the treatment of stable COPD: an open-label comparison with inhaled salmeterol. *Treat Respir Med* 2005; 4: 447-455
27. Gelb AF, Flynn Taylor C, Krishnan A, Fraser C, Shinar CM, Schein MJ, Osann K. Central and peripheral airway sites of nitric oxide gas exchange in COPD. *Chest* 2010; 137: 575-584
28. Hanania NA, Donohue JF, Nelson H, Sciarappa K, Goodwin E, Baumgartner RA, Hanrahan JP. The safety and efficacy of arformoterol and formoterol in COPD. *COPD* 2010; 7: 17-31
29. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-149
30. Kharidia J, Fogarty CM, Laforce CF, Maier G, Hsu R, Dunnington KM, Curry L, Baumgartner RA, Hanrahan JP. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study comparing arformoterol tartrate inhalation solution and racemic formoterol dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 657-662
31. Mansori F, Nemat Khorasani A, Boskabady MH, Boskabady M. The effect of inhaled salmeterol, alone and in combination with fluticasone propionate, on management of COPD patients. *Clin Respir J* 2010; 4: 241-247
32. Rizzato G. COPD: Immediate and sustained deterioration after withdrawal of fluticasone in patients under therapy with salmeterol + fluticasone. <BPCO: Danni immediati ed a lungo termine

- da sospensione del fluticasone nei pazienti in terapia con salmeterolo/fluticasone: Lo studio COSMIC.> Internista 2005; 13: 225-230
33. Rosenkranz B, Rouzier R, Kruse M, Dobson C, Ayre G, Horowitz A, Fitoussi S. Safety and tolerability of high-dose formoterol (via Aerolizer) and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006; 100: 666-672
 34. Sutherland ER, Brazinsky S, Feldman G, McGinty J, Tomlinson L, Denis-Mize K. Nebulized formoterol effect on bronchodilation and satisfaction in COPD patients compared to QID ipratropium/albuterol MDI. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 653-661
 35. Taccola M, Bancalari L, Ghignoni G, Paggiaro PL. Salmeterol versus slow-release theophylline in patients with reversible obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 302-306
 36. Tsagaraki V, Amfilochiou A, Markantonis SL. Evidence of tachyphylaxis associated with salmeterol treatment of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 415-421
 37. van den Broek KM, Wielders PL, Creemers JP, Smeenk FW. Efficacy of formoterol Turbuhaler in the emergency treatment of patients with obstructive airway diseases. *Respir Med* 2008; 102: 579-585
 38. Vollmer M, Schmidt EW, Ulmer WT. Responder und Non-Responder im Bronchodilatationstest? *Pneumologie* 1995; 49: 584-589
 39. Welte T, Metzenauer P, Hartmann U. Once versus twice daily formoterol via Novolizer for patients with moderate to severe COPD--a double-blind, randomised, controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 4-13
 40. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, Pasma HR, Hensing CA, Creutzberg EC; COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480-487
 41. Yamagata T, Hirano T, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Comparison of bronchodilatory properties of transdermal and inhaled long-acting beta 2-agonists. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 160-165
 42. Yildiz F, Basyigit I, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. Different bronchodilator combinations have similar effects on health status in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 101-106
 43. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661-1670

E4 (Studiendauer)

1. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, Malolepszy J, Ruffin R, Sybrecht GW. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19: 936-943
2. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B; INSURE Study Investigators. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 311-318
3. Baloira Villar A, Vilariño Pombo C. [Bronchodilator efficacy of combined salmeterol and tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 130-134
4. Baumgartner RA, Hanania NA, Calhoun WJ, Sahn SA, Sciarappa K, Hanrahan JP. Nebulized arformoterol in patients with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2007; 29: 261-278
5. Bauwens O, Ninane V, Van de Maele B, Firth R, Dong F, Owen R, Higgins M. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 463-470

6. Beier J, Beeh KM, Brookman L, Peachey G, Hmissi A, Pascoe S. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 492-496
7. Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF, Leclerc V, Le Gros V, Kottakis J, Bourdeix I. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Respir Med* 2001; 95: 817-821
8. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, Andreoni S, Neder JA. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1288-1296
9. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, Vessey SR, Faiferman I, Langley SJ, Singh D. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 244-252
10. Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV₁ reversibility. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 581-586
11. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-821
12. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 397-404
13. Broseghini C, Testi R, Polese G, Tosatto R, Rossi A. A comparison between inhaled salmeterol and theophylline in the short-term treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 103-108
14. Brouillard C, Pepin V, Milot J, Lacasse Y, Maltais F. Endurance shuttle walking test: responsiveness to salmeterol in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 579-584
15. Bourbeau J, Christodouloupoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938-943
16. Campbell SC, Criner GJ, Levine BE, Simon SJ, Smith JS, Orevillo CJ, Ziehmer BA. Cardiac safety of formoterol 12 microg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 571-579
17. Cazzola M, Biscione GL, Pasqua F, Crigna G, Appodia M, Cardaci V, Ferri L. Use of 6-min and 12-min walking test for assessing the efficacy of formoterol in COPD. *Respir Med* 2008; 102: 1425-1430
18. Cazzola M, Calderaro F, Califano C, Di Pema F, Vinciguerra A, Donner CF, Matera MG. Oral bambuterol compared to inhaled salmeterol in patients with partially reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 829-833
19. Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, di Marco F, Matera MG. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1214-1221
20. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, Boveri B, Verga M, Matera MG, Centanni S. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 35-39
21. Cazzola M, Di Perna F, D'Amato M, Califano C, Matera MG, D'Amato G. Formoterol Turbuhaler for as-needed therapy in patients with mild acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2001; 95: 917-921
22. Cazzola M, Di Perna F, Noschese P, Vinciguerra A, Calderaro F, Girbino G, Matera MG. Effects of formoterol, salmeterol or oxitropium bromide on airway responses to salbutamol in COPD. *Eur Respir J* 1998; 11: 1337-1341

23. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, Matera MG. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411-415
24. Cazzola M, Mantero A, Santus P, Carlucci P, Mondoni M, Bosotti L, Centanni S. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 258-264
25. Cazzola M, Matera MG, Di Perna E, Califano C, D'Amato M, Mazzearella G. Influence of higher than conventional doses of oxitropium bromide on formoterol-induced bronchodilation in COPD. *Respir Med* 1999; 93: 909-911
26. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-362
27. Cazzola M, Noschese P, De Michele F, D'Amato G, Matera MG. Effect of formoterol/budesonide combination on arterial blood gases in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2006; 100: 212-217
28. Cazzola M, Noschese P, Salzillo A, De Giglio C, D'Amato G, Matera MG. Bronchodilator response to formoterol after regular tiotropium or to tiotropium after regular formoterol in COPD patients. *Respir Med* 2005; 99: 524-528
29. Cazzola M, Santangelo G, Piccolo A, Salzillo A, Matera MG, D'Amato G, Rossi F. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 1994; 7: 103-107
30. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999; 66: 434-439
31. Celli B, Halpin D, Hepburn R, Byrne N, Keating ET, Goldman M. Symptoms are an important outcome in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials: results of a 3-month comparative study using the Breathlessness, Cough and Sputum Scale (BCSS). *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S35-S43
32. Chhabra SK, Vijayan VK, Vasu T. Inhaled formoterol versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 97-102
33. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 44-49
34. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Della Cioppa G; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-784
35. Derom E, Strandgården K, Schelfhout V, Borgström L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1931-1941
36. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, Cazzola M, Centanni S. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 86-94
37. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med* 2006; 100: 1925-1932
38. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 11

39. Gross NJ, Kerwin E, Levine B, Kim KT, Denis-Mize K, Hamzavi M, Carpenter M, Rinehart M. Nebulized formoterol fumarate: Dose selection and pharmacokinetics. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 818-823
40. Gross NJ, Nelson HS, Lapidus RJ, Dunn L, Lynn L, Rinehart M, Denis-Mize K; Formoterol Study Group. Efficacy and safety of formoterol fumarate delivered by nebulization to COPD patients. *Respir Med* 2008; 102: 189-197
41. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ramage L, Ingram CG, Jenkins RJ, Winter JH, Dhillon DP. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1996; 51: 689-693
42. Gupta RK, Chhabra SK. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2002; 44: 165-172
43. Hanania NA, Boota A, Kerwin E, Tomlinson L, Denis-Mize K. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 1205-1216
44. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, Morganroth J. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 319-328
45. Hanrahan JP, Hanania NA, Calhoun WJ, Sahn SA, Sciarappa K, Baumgartner RA. Effect of nebulized arformoterol on airway function in COPD: results from two randomized trials. *COPD* 2008; 5: 25-34
46. Hosoe M, Woessner R, Matsushima S, Lawrence D, Kramer B. Efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol in Caucasian and Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of data from two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 247-255
47. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289
48. Jones PW, Wilson K, Sondhi S. Cost-effectiveness of salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an economic evaluation. *Respir Med* 2003; 97: 20-26
49. Kato M, Makita H, Uemura K, Fukuchi Y, Hosoe M, Emery C, Higgins M, Kramer B. Bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with COPD: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergol Int* 2010; 59: 285-293
50. Kaushik ML, Kashyap S, Bansal SK, Sharma A. Effectiveness of salmeterol in stable COPD. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1999; 41: 207-212
51. Khindri S, Sabo R, Harris S, Woessner R, Jennings S, Drollmann AF. Cardiac safety of indacaterol in healthy subjects: a randomized, multidose, placebo- and positive-controlled, parallel-group thorough QT study. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 31
52. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C; INSIST study group. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011; 105: 719-726
53. Kottakis J, Cioppa GD, Creemers J, Greefhorst L, Lecler V, Pistelli R, Overend T, Till D, Rapatz G, Le Gros V, Bouros D, Siafakas N. Faster onset of bronchodilation with formoterol than with salmeterol in patients with stable, moderate to severe COPD: results of a randomized, double-blind clinical study. *Can Respir J* 2002; 9: 107-115
54. Laforce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTEGRAL Study Investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 162-168
55. Liesker JJ, Van De Velde V, Meysman M, Vincken W, Wollmer P, Hansson L, Kerstjens HA, Qvint U, Pauwels RA. Effects of formoterol (Oxis Turbuhaler) and ipratropium on exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med* 2002; 96: 559-566

56. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 1103-1108
57. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, Higgins M, Kramer B; INPUT study investigators. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1869-1876
58. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965
59. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004; 59: 471-476
60. Matera MG, Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Calderaro F, Caputi M, Rossi F. A comparison of the bronchodilating effects of salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 267-271
61. Matera MG, Caputi M, Cazzola M. A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1996; 90: 497-499
62. Matera MG, Sanduzzi A, Ponticiello A, Vatrella A, Salzillo A, Cazzola M. An acute bronchodilator test with tiotropium or salmeterol does not allow a subdivision of patients according to responses. *Respiration* 2005; 72: 466-470
63. Meyer T, Reitmeir P, Brand P, Herpich C, Sommerer K, Schulze A, Scheuch G, Newman S. Effects of formoterol and tiotropium bromide on mucus clearance in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 900-906
64. Minakata Y, Iijima H, Takahashi T, Miura M, Ogawa H, Kimura K, Koga T, Kinoshita M, Tsuda T, Aizawa H, Ichinose M. Efficacy and safety of formoterol in Japanese patients with COPD. *Intern Med* 2008; 47: 217-223
65. Neder JA, Fuld JP, Overend T, Thirlwell J, Carter R, Stevenson R, Ward SA. Effects of formoterol on exercise tolerance in severely disabled patients with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 2056-2064
66. Nelson HS, Gross NJ, Levine B, Kerwin EM, Rinehart M, Denis-Mize K; Formoterol Study Group. Cardiac safety profile of nebulized formoterol in adults with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2007; 29: 2167-2178
67. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, Kramer B; INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1030-1036
68. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, Knobil K. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647-656
69. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86-94
70. Patakas D, Andreadis D, Mavrofridis E, Argyropoulou P. Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 1116-1121
71. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112: 336-340
72. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, Wisniewski M, Rickard K. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-1092

73. Richter K, Stenglein S, Mücke M, Sieder C, Schmidtman S, Harnest U, Weidinger G, Magnussen H. Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 2006; 73: 414-419
74. Rubin AS, Souza FJ, Hetzel JL, Moreira Jda S. [Immediate bronchodilator response to formoterol in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease]. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 373-379
75. Rutten-van Mólken M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999; 54: 995-1003
76. Ryan S, Doherty LS, Rock C, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 79: 475-481
77. Santus P, Centanni S, Morelli N, Di Marco F, Verga M, Cazzola M. Tiotropium is less likely to induce oxygen desaturation in stable COPD patients compared to long-acting beta2-agonists. *Respir Med* 2007; 101: 1798-1803
78. Sichletidis L, Kottakis J, Marcou S, Constantinidis TC, Antoniadis A. Bronchodilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 185-188
79. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, York E, Mainra RR, Ramesh W, Melenka LS, Wilde E, Cowie RL, Williams D, Gan WQ, Rousseau R; ABC (Advair, Biomarkers in COPD) Investigators. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1207-1214
80. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, York E, Mainra RR, Ramesh W, Melenka LS, Wilde E, Cowie RL, Williams D, Rousseau R; ABC (Advair, Biomarkers in COPD) Investigators. Can inhaled fluticasone alone or in combination with salmeterol reduce systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease? Study protocol for a randomized controlled trial [NCT00120978]. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 3
81. Sposato B, Franco C. Short term effect of a single dose of formoterol or tiotropium on the isolated nocturnal hypoxemia in stable COPD patients: a double blind randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 203-211
82. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6: 17-25
83. Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 147-152
84. Terzano C, Petroianni A, Conti V, Ceccarelli D, Graziani E, Sanduzzi A, D'Avelli S. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med* 2008; 102: 1701-1707
85. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50: 750-754
86. Ulrik CS. [The effect of salmeterol in the treatment of smokers with chronic obstructive lung disease]. *Ugeskr Laeger* 1996; 158: 3604-3607
87. Van de Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD* 2010; 7: 418-427
88. van der Vaart H, Postma DS, Grevink R, Roemer W, ten Hacken N. Bronchodilation improves endurance but not muscular efficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 229-235
89. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJ. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-222

90. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, Cornelissen PJ. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010; 104: 995-1004
91. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, Cornelissen PJ. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509-517
92. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, Overend T. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 1086-1091
93. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885
94. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTIME study investigators (INDacaterol & TIotropium: Measuring Efficacy). Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010; 11: 135
95. Wadbo M, Löfdahl CG, Larsson K, Skoogh BE, Tornling G, Arweström E, Bengtsson T, Ström K; Swedish Society of Respiratory Medicine. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1138-1146
96. Weiner P, Magadle R, Berar-Yanay N, Davidovich A, Weiner M. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. *Chest* 2000; 118: 672-678
97. Worth H, Förster K, Eriksson G, Nihlén U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1450-1459

E5 (Endpunkt)

1. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, Lawrence D. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 165-171
2. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 892-899
3. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, Vonk JM, Boezen HM, Ten Hacken NH, Sont JK, Rabe KF, Kerstjens HA, Hiemstra PS, Timens W, Postma DS, Sterk PJ; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 517-527

E6 (RCT)

1. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003; 123: 1817-1824
2. Reynolds NA, Perry CM, Keating GM. Budesonide/formoterol: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2004; 64: 431-441
3. Rutten-van Mólken MP, Oostenbrink JB, Miravitlles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 123-135

E7 (Sprache)

1. Vestbo J. [Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Ugeskr Laeger 2004; 166: 271-274 (dänisch)

1.2 Deutsche Atemwegsliga e. V. und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Autoren:

Criée, Carl-Peter

Kardoz, Peter

Vogelmeier, Claus

Worth, Heinrich

28.11.2011

EINGEGANGEN

29. Nov. 2011

Stellungnahme

der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Atemwegsliga (DAL) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Tiotropiumbromid bei COPD vom 25.10.2011 Version 1.0 , Auftrag A05-18.

Der Vorbericht enthält interessante und in dieser Aufbereitung zum Teil neue wissenschaftliche Informationen zu weltweit etablierten Therapiemaßnahmen für die Pharmakotherapie von COPD-Patienten.

(http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport_April112011.pdf)

Anmerkungen zur Bewertung und Interpretation der Studien:

1. In Hinblick auf die Steigerung der Lebensqualität wurde für Tiotropium ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Salmeterol in der Dosierung von 2x50 µg gefunden; es wird jedoch betont, dass die ebenfalls zugelassene 2x100 µg Dosis nicht getestet worden sei. Somit sei keine Aussage möglich, ob auch gegenüber dieser Dosis ein Zusatznutzen bestehe. In der von IQWiG hierzu zitierten Arbeit wurden 2x50 µg gegenüber 2x100 µg Salmeterol bzw. Plazebo geprüft [1]. Es fand sich nur ein geringer numerischer Vorteil für die FEV₁. Es traten aber signifikant mehr Nebenwirkungen (Tremor) auf. Die Besserung der Lebensqualität gegenüber Plazebo war im 2x50 µg Arm der dreiarmligen Studie signifikant und klinisch relevant, während sie sich im 2x100 µg Arm von Plazebo nicht unterschied [2]. Dieses Ergebnis wurde durch die signifikant häufiger aufgetretenen Nebenwirkungen (Tremor) unter der hohen Dosis erklärt. In einer anderen Studie verhält sich die objektiv gemessene Schlafqualität dem nächtlichen Asthma ähnlich: Sie bessert sich unter 2x50, nicht jedoch unter 2x100 µg Salmeterol [3]. Eine weitere Arbeit [4] bestätigt ebenfalls, dass die hohe Salmeteroldosis keine Vorteile bezüglich der Wirksamkeit, aber signifikante Nachteile in Hinblick auf den Tremor hat. Wegen der signifikant erhöhten Nebenwirkungsrate besitzt die hohe Dosis Salmeterol in der Versorgungsrealität keinen Stellenwert. Nach diesen, Anfang der 90er Jahre erarbeiteten Ergebnissen wurde zudem keine nachfolgende COPD- (oder Asthma-) Studie mit der hohen Dosis durchgeführt, was auch die IQWiG-Literaturrecherche bestätigte.
Darüber hinaus möchten wir als in der klinischen Versorgung tätige Pneumologen festhalten, dass keiner von uns Patienten mit der Salmeteroldosis 2x100µg/Tag behandelt.

Wir betrachten daher – ungeachtet der formalen Zulassung – die hohe Salmeterol Dosis nicht als geeignet für einen Vergleich der Dauertherapie der COPD.

2. Die Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation „wurde nicht bewertet, da eine Exazerbation kein einmaliges Ereignis im Krankheitsverlauf der COPD ist. Diese Information stellt also nur einen Teilaspekt des Endpunktes Zahl der Exazerbationen dar. Die gemeinsame Betrachtung der Zahl der Exazerbationen und der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation stellt eine Basis für ausreichend sichere Aussagen bezüglich dieses Endpunktes dar“. Dieser Einschätzung liegen - im Gegensatz zu der Gesamtstruktur des Vorberichtes - keine statistischen Berechnungen zugrunde. Sie folgt auch nicht der aktuellen internationalen klinisch-wissenschaftlichen Bewertung. Aus klinischer Sicht kann dieser Endpunkt in folgenden Fällen zusätzlich zu „der Zahl der Exazerbationen und der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation“ relevante Information liefern:
 - Wiederholte Exazerbationen sind keine unabhängigen Ereignisse [5]. Auch die eingeleitete Therapie der Exazerbation beeinflusst die Exazerbationshäufigkeit während der restlichen Studiendauer
 - In Studien mit einer Studiendauer von 6 Monaten, wenn nicht jeder „Exazerbierer“ die Chance hat während der Beobachtungszeit zu exazerbieren
 - In Studien mit einer hohen und frühen drop out Rate
 - Bei Patienten mit schwerer COPD und verkürzter Lebenserwartung; in der TORCH Studie mit dem primärem Endpunkt Mortalität starben mindestens 27% der 911 verstorbenen Patienten an einer Exazerbation [6].
3. Die Indacaterol/Tiotropium Vergleichsstudie „Inhance“ [7] ergab gemischte Resultate: Die Lebensqualität betreffend war Indacaterol 150 mg, in Hinblick auf die Symptome war Indacaterol 300 mg Tiotropium überlegen. Das „seamless adaptive design“ dieser Studie, eine gewisse Vorauswahl der randomisierten Indacaterol Patienten nach der ersten Phase könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Ganz wesentlich ist potentiell auch die im Vorbericht erwähnte Tatsache der fehlenden Verblindung des Tiotropium-Armes. Gerade die subjektiven, von Patienten berichteten Endpunkte unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Der Enttäuschung der „nur“ erkennbar konventionell mit Tiotropium behandelten Patienten steht die hohe Erwartungshaltung der mit dem neuen Medikament Behandelten gegenüber. Das überraschende Ausmaß des Verzerrungspotentials von subjektiven Endpunkten stellt eine kürzlich publizierte Studie [8] dar: Hier wurden Salbutamol (Albuterol), Placebo, Sham Akupunktur und keine Therapie in einer cross-over-Studie bei Asthmapatienten verglichen. Salbutamol, Plazebo und sham Akupunktur zeigten bei der subjektiven Einschätzung die gleiche Besserung, obwohl nur Salbutamol eine signifikante und bislang als klinisch relevant angesehene Bronchialerweiterung herbeiführte. Nur die „keine Therapie“-Gruppe schnitt bei der subjektiven Beurteilung signifikant schlechter als die drei anderen Interventionen ab.

Indacaterol zeigte allerdings auch in einer randomisierten und verblindeten zwölf Wochen Vergleichsstudie mit Tiotropium [9] signifikante Vorteile für Dyspnoe und Lebensqualität (SGQR). Der Unterschied des SGRQ Score zwischen den beiden Studienarmen blieb aber unterhalb der minimalen klinisch relevanten Differenz.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Obwohl die vorliegende mehrjährige Forschungsarbeit von IQWiG aus unserer Sicht hohe wissenschaftliche Qualitäten hat, ist sie praxisfremd, da die externe Validität der analysierten RCT's niedrig ist [10]. Die vorliegende ausschließlich aus RCT's abgeleitete Bewertung sollte aber für die Entscheidungen des gemeinsamen Bundesausschusses zur Therapie in der täglichen Praxis beitragen. Hierfür sind auch pragmatische Studien im Sinne der „comparative effectiveness research“ (CER) erforderlich. Wir erlauben uns an dieser Stelle den Artikel zu CER aus dem Deutschen Ärzteblatt zu zitieren: „Das klassische Modell der klinischen Prüfung in Form einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) gegen Placebo oder Standardtherapie, mit hohem Standardisierungsgrad und Qualitätskontrolle, das sich beim Wirksamkeitsnachweis von Therapien so nachhaltig bewährt hat, bedarf daher nach 50 Jahren Erfolgsgeschichte nach dem Empfinden vieler Beteiligter einer Ergänzung und Erweiterung. Entscheidungsträger benötigen Studien, die Therapiealternativen direkt vergleichen, patientenrelevante Ergebnisparameter verwenden und unter meist weniger standardisierten Alltagsbedingungen ablaufen“ [11].

Ein Beispiel aus der Pneumologie für den Unterschied zwischen „efficacy“ und „effectiveness“ liefert eine kürzlich erschienene Publikation [12]. Leukotrienantagonisten erwiesen sich dabei in der täglichen Praxis im Vergleich zu inhalativen Kortikosteroiden als gleich wirksam (effectiveness), obwohl zahlreiche RCT's eine überlegene Wirksamkeit („efficacy“) der ICS Therapie belegen (als Beispiel s. [13]).

In dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan“ vom 2.8.2010 steht der Satz in Hinblick auf den ausschließlichen Einschluss von RCT's in die Bewertung: „Aus diesem Grund müssen hohe Anforderungen an die Ergebnissicherheit der Studien, die in die Nutzenbewertung einfließen, gestellt werden.“ Der gleiche Satz sollte auch für die Validität der subjektiven, von Patienten berichteten Endpunkte gelten. Die DGP und die DAL sehen die unumstrittene Notwendigkeit patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen; diese sollten aber durch objektive Messwerte, wie geeignete Lungenfunktionsparameter ergänzt werden. Auf das Verzerrungspotential ausschließlich subjektiver Endpunkte habe wir bereits hingewiesen [8]. Die Berücksichtigung beider Arten von Endpunkten ist auch die übliche Anforderung (EMA und FDA) an Zulassungsstudien.

Ein weiteres methodologisches Problem ist das ausschließliche Akzeptanz des ITT-Prinzips, das klinische Anforderungen besonders in Langzeitstudien der statistisch konservativen Einschätzung opfert [14]. Es werden interessierende Endpunkte relevanter Studien aus der Bewertung ausgeschlossen. CONSORT hat die Forderung nach Ausschließlichkeit der ITT-Analyse durch die klare Definition der ausgewerteten

Studienpopulation ersetzt [15]. Wir haben darauf bereits in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan hingewiesen.

Bedauerlicher Weise wird der praktische Wert der IQWiG Bewertung durch folgende Punkte gemindert:

- Mindestens zwei neue Anticholinergika begehren die Zulassung.
- Die Patentrechte für Tiotropium werden zeitnah nach der Entscheidung des gemeinsamen Bundesausschusses auslaufen.
- Einige erarbeitete wissenschaftliche Vergleiche sind für die Praxis völlig irrelevant. Dazu gehört der Vergleich mit Indacaterol, einer Substanz, die kaum als Behandlungsalternative zur Verfügung steht, nachdem deren Kosten nur zu einem Bruchteil durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen werden.
- Die Verordnung hoher Salmeteroldosen ist nicht nur aus wissenschaftlicher Sicht sinnlos (wie oben ausgeführt) sondern wegen der hohen Patientenzuzahlung (im Vergleich zu Formoterol oder zu den Kombinationspräparaten) auch irrelevant.

Literatur

1. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10:815-821
2. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283-1289
3. Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H et al. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled beta 2 agonist. *BMJ* 1990; 301:1365-1368
4. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1481-1488
5. Hurst J, Donaldson G, Wedzicha J. Temporal Clustering of Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2010; 182:985
6. McGarvey LP, John M, Anderson JA et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62:411-415

7. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:155-162
8. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IOE et al. Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma. *New England Journal of Medicine* 2011; 365:119-126
9. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011; 38:797-803
10. Travers J, Marsh S, Caldwell B et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med* 2007; 101:1313-1320
11. Witt, C, Tresz, A, Wegscheider, K. Externer Validität auf der Spur. *Dtsch Arztebl* 108[46], 2468-2474. 18-11-2011.
12. Price D, Musgrave SD, Shepstone L et al. Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *New England Journal of Medicine* 2011; 364:1695-1707
13. Busse W, Raphael GD, Galant S et al. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. *Clin Exp.Allergy* 2001; 107:461-468
14. Kardos P Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:443-444
15. Moher D, Schulz KF, Altman D et al. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *JAMA* 2001; 285:1987-1991

1.3 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Autoren:

Banik, Norbert

Hagedorn, Cordula

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

- a. Im Abschnitt 5.1.5 wird ausgeführt, der Therapievergleich, der in den beiden identifizierten Studien INSPIRE und Fang 2008 vorgenommen wurde, stelle „im Rahmen der Therapieeskalation bei der Behandlung der COPD keine sinnvollen Therapiealternativen dar“. Diese Einschätzung ist jedoch nicht pauschal zu akzeptieren, da beispielsweise für die Fixkombination aus Fluticasonpropionat/Salmeterol bereits für COPD-Patienten mit einer Einsekundenkapazität (FEV1) von <60% und wiederholten Exazerbationen eine Zulassung besteht. Bei diesen Patienten handelt es sich um eine Subgruppe der Patienten im moderaten Stadium (entsprechend GOLD II). Eine Behandlung mit Tiotropiumbromid ist bei COPD-Patienten indiziert, die einer bronchodilatatorischen Dauertherapie bedürfen. Daraus geht hervor, dass zumindest in dieser Patientensubpopulation von GOLD II alternativ Tiotropiumbromid oder eine Kombinationstherapie aus inhalativem Corticosteroid und einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) als Therapie in Frage kommt (Abholz et al. 2011). Darüber hinaus kann für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen die Kombination von inhalativen Steroiden (ISC) mit einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) als Therapiealternative zu inhalativen langwirksamen Anticholinergica betrachtet werden. Eine entsprechende Empfehlung findet sich beispielsweise in der aktualisierten GOLD-Leitlinie (GOLD 2011). Dort findet sich im Kapitel 4 „Pharmacologic Management of COPD“ die Empfehlung für Patienten der Gruppen C und D (Stadium 3 oder 4 nach GOLD mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, Gruppe C mMRC < 2 und niedrigerer Punktwert im COPD Assessment Test (CAT), Gruppe D mMRC > 2 und höherer Punktwert im CAT) entweder ICS+LABA oder langwirksames Anticholinergicum als erste Wahl der therapeutischen Optionen einzusetzen. Insofern sollte dieser Therapievergleich aus unserer Sicht im Rahmen dieser Nutzenbewertung betrachtet und folglich INSPIRE (sowie ggfs. weitere Studien) eingeschlossen werden. Des weiteren wird im Vorbericht darauf hingewiesen, dass Ergebnisse dieser beiden Studien deshalb nur im Anhang E dargestellt werden, was auch für die Studie INSPIRE so gehandhabt wurde, nicht aber für Fang 2008. Letztere Studie wird in Abbildung 2 auch gar nicht in den entsprechenden Zweig eingeordnet (wie INSPIRE) sondern nur über die Fußnote „b“ aus der Gruppe der Studien „Tiotropium per Handihaler“ identifizierbar. Wegen des Charakters von Fang 2008 sollte die Studie besser an beiden Stellen genannt werden (4-armige Studie, die Evidenz für drei Vergleichsoptionen beinhaltet).
- b. Für den Vergleich Tiotropiumbromid versus Salmeterol wurden drei Studien identifiziert (205.130, 205.137 und POET). Die Interpretation dieser Studien übersieht jedoch zwei wichtige Aspekte, die überprüft bzw. richtig gestellt werden sollten.

Der erste Aspekt bezieht sich auf die Dosis und Darreichungsform von Salmeterol. Mit 100 µg/d ist hier die niedrigste zugelassene Dosierung geprüft worden. Dieser Umstand wird zunächst in 6.2.2 gewürdigt. Jedoch wäre es wünschenswert, dies auch in der Diskussion der Nutzenbelege und im Fazit ausgedrückt zu finden, damit hier keine falschen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Auf die Darreichungsform wird jedoch leider an keiner Stelle des Vorberichts eingegangen, obwohl sie bei den Studienbeschreibungen korrekt genannt ist

(Dosieraerosol) und obwohl der Stellenwert des Inhalators generell bei der COPD-Behandlung als wichtiger Faktor gesehen wird (z.B. Vergleich von HandiHaler versus Respimat für Tiotropiumbromid). Da die Anwendung von Dosieraerosolen bekanntlich fehleranfälliger ist als die von Pulverinhalatoren, ist damit der Vergleich eines Pulverinhalators mit einer (ohnehin sehr niedrig gewählten) Dosis aus einem Dosieraerosol per se eine Einschränkung. Diese kann zusätzlich jedoch absehbar eher zu einer Verzerrung des relativen Behandlungseffektes zu Ungunsten des aus dem Dosieraerosol applizierten Wirkstoffes, hier also Salmeterol, führen. Diese (potentielle) Verzerrung kann hier aber nicht evidenzbasiert nachgewiesen werden.

Es ist deshalb dringend geboten, an jeder Stelle des Vorberichts, wo über einen Zusatznutzen von Tiotropiumbromid versus Salmeterol gesprochen wird (inklusive und insbesondere der Zusammenfassungen und des Fazits), korrekter Weise die komplette Nennung „Salmeterol mit einer (maximalen) Tagesdosierung von 100 µg aus dem Dosieraerosol“ zu verwenden, da für Salmeterol aus dem Pulverinhalator keine Daten vorlagen und folglich auch keine Bewertung durchgeführt geschweige denn eine Aussage abgeleitet werden kann.

Der zweite Aspekt betrifft die Einordnung der Studien selbst. Nach ihrer Anlage liefern alle drei Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Tiotropiumbromid (HandiHaler) im Vergleich zu Salmeterol (100 µg MDI). Jedoch wird bei genauerer Analyse der Begleitmedikationen deutlich, dass andere wichtige Bestandteile der COPD-Behandlung ebenfalls im Studienverlauf in beiden Gruppen vorhanden waren. So ist in allen drei Studien der Anteil der Patienten, die begleitend inhalative Corticosteroide (ICS) erhielten mindestens 53% (bis hin zu 66%). Obwohl in 4.4.4 die „Spezifika der Behandlung“ explizit als mögliche Effektmodifikatoren erwähnt werden, wird dieser wichtige Aspekt weder bei den Studienbeschreibungen, noch bei den Resultaten und ebenfalls nicht in den Subgruppenanalysen berücksichtigt. Da es sich bei der zusätzlichen Gabe von ICS um ein weiteres Therapieprinzip handelt (wie u.a. in 5.1.5 ausgeführt wird) ist hier nicht klar, welchem tatsächlichen Vergleich im Rahmen dieser Nutzenbewertung Studien mit einem so hohen Anteil an ICS-Begleitmedikation (und weiteren Wirkstoffklassen) zuzuordnen sind. Entweder könnten die jeweiligen Subgruppen den dazugehörigen Vergleichen zugeordnet werden, zumindest im Sinne einer Sensitivitätsanalyse. Alternativ müssten die hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in Bezug auf eine mögliche Effektmodifikation bezüglich relevanter Begleitmedikation untersucht werden. Dies wurde nicht vorgenommen, obwohl in POET selbst ausführlich darauf eingegangen wird und obwohl es auch zur Studie 205.130 eine (im Vorbericht nicht identifizierte) Publikation zu diesem Aspekt gibt, die deutliche Hinweise auf eine Effektmodifikation für gleichzeitige ICS-Behandlung gibt (Hodder et al. 2007).

In POET fällt auf, dass die Interaktionstests bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes der Studie (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die die niedrigsten p-Werte aufweisen, diejenigen sind, die mit einer Vorbehandlung mit Tiotropiumbromid (Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Therapeutika) assoziiert sind (während die entsprechenden p-Werte der Interaktionstests bezüglich einer Vorbehandlung mit Salmeterol allein oder in Kombination deutlich höher sind und die Schätzer in den jeweiligen Untergruppen auch sehr nah beieinander liegen). In Subgruppen nicht mehr signifikante Effekte

von Tiotropiumbromid versus Salmeterol sind auch augenscheinlich nicht nur auf die Fallzahlreduktion bei einer solchen Subgruppen-Betrachtung zurückzuführen (und damit einhergehender Erweiterung der Konfidenzintervalle), sondern auf die Unterschiedlichkeit der jeweiligen Effekte, da sich auch die Punktschätzer (Hazard-Ratio für die Zeit bis zur ersten Exazerbation) zwischen alternativen Untergruppen jeweils merklich unterscheiden. Es bliebe also noch zu prüfen, welche diesbezüglichen Effekte für die im vorliegenden Vorbericht untersuchten Endpunkte bei einer solchen Subgruppen-Betrachtung bestehen und ob dies die bisherige Interpretation beeinflusst.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Keine Anmerkungen.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, weinschließlich ihrer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Keine Anmerkungen.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

- a. Für den Vergleich Tiotropiumbromid versus Salmeterol wurden drei Studien identifiziert (205.130, 205.137 und POET). Wir möchten hier zur Zusammenfassung von Studien unterschiedlicher Dauer in dem konkreten Zusammenhang kommentieren. Zwei der Studien haben eine Studiendauer von 24 Wochen, während die dritte Studie, POET, eine Studiendauer von 52 Wochen hatte. Es ist nun fraglich, ob selbst bei geringer statistischer Heterogenität diese Studien im Sinne einer Meta-Analyse zusammen gefasst werden können, speziell im Hinblick auf die Häufigkeit patientenrelevanter Ereignisse (Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse). Man würde zunächst meinen, dass dies bei kontrollierten Studien relativ risikolos möglich sein sollte. Jedoch ist bekannt, dass unter „Idealvoraussetzungen“, d.h. bei proportionalen Hazards und einem konstanten Hazard-Ratio, mit steigender Studiendauer (und damit zunehmender Ereignishäufigkeit) das relative Risiko mit der Studiendauer geringer wird, das Odds-Ratio jedoch zunimmt (Combescure et al. 2011). Hinzu kommt der Aspekt jahreszeitlicher Schwankungen dieser Ereignisse mit unbekanntem Effekt auf den Studien zugrundeliegende Hazards und auf deren zeitlichem Verlauf, da lediglich die Jahresstudie (mindestens) ein ganzes Kalenderjahr umfassen kann. Im Hinblick auf diese beiden Faktoren (steigendes Odds Ratio mit zunehmender Studiendauer, jahreszeitliche Schwankungen) kann also die geringe Heterogenität in Meta-Analysen von Studien unterschiedlicher Dauer gerade Indikator für eine bezüglich der wahren Effekte oder der Patientenkollektive vorhandene Heterogenität bei (angenommener) gleicher Beobachtungsdauer sein. Die Verhältnisse liegen hier jedoch so, dass das Ergebnis der Meta-Analyse zu 90% durch eine Studie bestimmt wird und dies ist die Studie mit 52 Wochen Dauer (POET). Wir regen dennoch an, über die Zusammenfassbarkeit von Studien deutlich unterschiedlicher Länge noch einmal kritisch nachzudenken. Dies wird z.B. bei dem Endpunkt „Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbation“ deutlich, bei dem die Ereignisraten zwischen den beiden 24-Wochen Studien (205.130 und 205.137)

und POET sich ziemlich genau um den Faktor zwei unterschieden. Sind die Konsequenzen für das Odds-Ratio im konkreten Fall vermutlich eher gering, stellt sich doch die Frage nach der Möglichkeit der zusammenfassenden Analyse generell.

- b. In 5.3.10 wird auf Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren eingegangen. Darin wird zunächst auf der vorletzten Zeile von S. 270 unter dem Abschnitt „Subgruppenanalysen nach Schweregrad: Zahl der Exazerbationen, Tiotropiumbromid vs. Salmeterol“ irrtümlich von einem „Beleg“ für einen Zusatznutzen für Tiotropiumbromid gesprochen, obgleich im Ergebnisteil des Berichts (siehe Abschnitt 5.3.2.1) ein „Hinweis“ für einen Zusatznutzen bezüglich der „Zahl der Exazerbationen“ festgestellt wurde. Der Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem COPD-Schweregrad und relativen Effekt von Tiotropiumbromid vs. Salmeterol auf die Zahl der Exazerbationen in der Studie POET wird hier aber mit dem Hinweis auf eine fehlende qualitative Interaktion des analogen Effektes bezüglich des „Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation“ (statistisch signifikanter relativer Effekt von Tiotropiumbromid vs. Salmeterol für alle vier Schweregrad-Subgruppen) insofern als irrelevant gewertet, als dass daraus keine Änderung der generellen Einschätzung abgeleitet wird.

Dieses Vorgehen scheint nicht nachvollziehbar und entbehrt der nötigen Objektivität und zwar sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Sicht der medizinischen Plausibilität. Methodisch erscheint es fraglich, eine identifizierte „Heterogenität“ in einem Endpunkt mit dem Hinweis auf die „Homogenität“ in einem anderen – obwohl inhaltlich anscheinend ähnlichen – Endpunkt als irrelevant einschätzen zu können, weil man ja dann das umgekehrt ebenso tun könnte und dies ist u.E. nicht adäquat. Eine Begründung aus medizinischer Sicht fehlt, denn gerade die Zusammenschau dieser beiden Endpunkte bedeutet, dass die Zahl der Exazerbationen in den Untergruppen GOLD II bis GOLD III für die Patienten zur Gleichheit tendiert, oder anders ausgedrückt, die Patienten mit mindestens einer Exazerbation in diesen zwei Schweregrad-Gruppen dann unter Tiotropiumbromid verstärkt multiple Exazerbationen erlitten haben müssen (multiple Exazerbationen für diese Patienten) als unter Salmeterol, um dieses bezüglich der Schweregrade divergente Verhalten in beiden Endpunkten erklären zu können. Dies ist ja gerade im Hinblick auf Phänotypen der COPD, die gegenwärtig stärkere Beachtung erhalten („häufig exazerbierende COPD-Patienten“, siehe z.B. Hurst et al 2010) interessant und auch für das Gesundheitssystem damit nicht per se mit den gleichen Implikationen für den Ressourcenverbrauch verbunden. Insofern erscheint die Schlussfolgerung aus dieser Subgruppenanalyse u.E. überprüfungswürdig.

- c. Die Verwendung der Bezeichnung Fluticason für das inhalative Steroid Fluticasonpropionat ist aus pharmakologischer Sicht nicht korrekt bzw. unvollständig. Da darüber hinaus für Fluticasonfuroat als intranasales Steroid in Deutschland eine Zulassung besteht, sollten hier korrekterweise nur die Bezeichnung Fluticasonpropionat (FP) Verwendung finden.
- d. In Tabelle 64, S. 267 wird unter „Gesamtmortalität“ für den Vergleich „Tiotropium vs. Salmeterol“ ein p-Wert von „p=655“ angegeben, dieser Wert ist implausibel und sollte korrigiert werden.

Referenzen:

Abholz HH, Gillissen A, Magnussen H, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Langfassung, Version 1.8, April 2011, basierend auf der Fassung vom Februar 2006. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf (eingesehen am 28.11.2011)

Combesure C, Courvoisier DS, Haller G, Pernegger TV. Meta-analysis of binary outcomes from two-by-two tables when the length of follow-up varies and hazards are proportional. *Statistical Methods in Medical Research* 2011;20:531-540.

GOLD 2011. Summary Handout. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Revised 2011. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD2011_Summary.pdf (eingesehen am 28.11.2011)

Hodder R, Kesten S, Menjoge S, Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *International Journal of COPD* 2007;2(2) 157–167.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.

1.4 Novartis Pharma GmbH

Autoren:

Färber, Lothar

Freyer, Daniela

Hager, Helen

Hiltl, Simone

Mailänder, Claudia

Moser, Syla

Sieder, Christian

Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zur Auftragsnummer A05-18

„Tiotropiumbromid bei COPD“

Anmerkungen zur Bewertung der verschiedenen Darreichungsformen von Tiotropiumbromid

Tiotropium-Anwendungsformen Respimat vs Handihaler

Im Vorbericht wurde darauf hingewiesen, dass aufgrund der aktuell verfügbaren Daten eine Erhöhung der Mortalität unter Verwendung von Tiotropium im Respimat gegenüber Plazebo nicht auszuschließen ist. Eine Erhöhung der Mortalität kann auf Basis bisheriger Studien nicht ausgeschlossen werden, da keine Studie mit dem direkten Vergleich der Applikation von Tiotropium per Handihaler versus per Respimat vorliegt. Die im Vorbericht zitierte Metaanalyse von Singh et al. stellte ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko von Tiotropium per Respimat im Vergleich zu Plazebo fest (Singh, 2011). In der Metaanalyse des IQWiG-Vorberichts ist dieser Unterschied – aufgrund methodischer Unterschiede bei der Studienselktion, der Statistik und der Zählweise – zwar nicht mehr signifikant, dennoch zeigt sich auch hier eine tendenzielle und klinisch relevante Risikoerhöhung, die Konfidenzintervalle der RiskRatio schließen den Wert 1 teilweise nur knapp ein. Insofern muss die Frage nach einer Risikoerhöhung unter Respimat nach wie vor als offen angesehen werden.

Genau diese Fragestellung wird derzeit in einer laufenden Studie mit 17.000 Patienten adressiert, in der die beiden Anwendungsformen von Tiotropium hinsichtlich der Mortalität verglichen werden. Aufgrund der großen Studienpopulation ist bei Berücksichtigung dieser Studienergebnisse davon auszugehen, dass sich ein eventuelles Risiko durch die Applikation mit dem Respimat eindeutiger bewerten lässt. Wir empfehlen daher dringend, die Ergebnisse dieser Endpunktstudie abzuwarten und in die finale Nutzenbewertung mit aufzunehmen.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

1. Lungenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt

Spirometrisch erfasste Parameter sind die Basis der Diagnostik, Schweregradeinteilung und Verlaufskontrolle bei der COPD und anderen pneumologischen Erkrankungen. Das forcierte expiratorische Volumen innerhalb einer Sekunde (FEV₁) sowie die inspiratorische Kapazität (IC) sind wichtige Parameter in der Beurteilung des Krankheitszustands eines COPD Patienten.

FEV₁

Der FEV₁-Wert ist als der zentrale diagnostische Parameter zur Untersuchung der COPD allgemein anerkannt. So baut die Differenzierung von Asthma und COPD weitestgehend auf dem Tiffenau-Index (FEV₁/FVC) auf. Auch die im Berichtsplan zitierte Schweregradeinteilung entsprechend der Leitlinie der *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) basiert auf dem FEV₁ des Patienten im Verhältnis zum Normwert [GOLD, 2010].

Doch auch über die Schweregradeinteilung hinaus ist der FEV₁ der zentrale Parameter bei Diagnose und Verlaufskontrolle der COPD. Die internationalen GOLD-Leitlinien würdigen die Spirometrie und damit den FEV₁ als „... the gold standard as it is the most reproducible, standardized and objective way of measuring airflow limitation.“ [„... den Goldstandard, da es ein reproduzierbares, standardisiertes und objektives Instrument zur Messung der Atmungsbeeinträchtigung ist.“] Die Spirometrie wird sowohl als Gold-Standard für die Diagnose aber auch für das Monitoring des Krankheitsverlaufes benannt [„... remains the gold standard for diagnosing the disease and monitoring its progression.“] [GOLD, 2010]

In den neu überarbeiteten GOLD-Guidelines, welche Ende Dezember 2011 veröffentlicht werden und für welche bereits jetzt eine Zusammenfassung vorliegt [GOLD, 2011], wird explizit auf die Notwendigkeit der Spirometrie für die Diagnostik der COPD hingewiesen [...spirometry is now required to make a confident diagnosis of COPD.“]. Daraus wird ersichtlich, dass die Spirometrie den zentralen Parameter bei der Kategorisierung der COPD und des Krankheitsverlaufes darstellt.

Außerdem ist die Durchführung der spirometrischen Erfassung des FEV₁ im höchsten Maße standardisiert, wodurch eine Vergleichbarkeit auch zwischen unterschiedlichen Studien gewährleistet ist [Miller, 2005].

Nicht zuletzt deshalb fordert die EMA den FEV₁ als primären Endpunkt in Studien, die zur Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung der COPD führen sollen [CPMP, 1999], weshalb er als der etablierte Standard zur Feststellung der Wirksamkeit von Arzneimitteln in Bereich COPD anzusehen ist.

Der Messparameter FEV₁ wird objektiv zur Bestimmung der Atemflusslimitierung herangezogen. Diese Atemflusslimitierung spürt der Patient, sodass diese auch als Hauptsymptom der COPD benannt wird [Cazzola et al., 2008]. Daher ist der Parameter FEV₁ nicht nur als Surrogatparameter sondern direkt als patientenrelevanter Endpunkt zu sehen.

Inspiratorische Kapazität (IC)

Die Beeinträchtigung der Lungenfunktion bei COPD führt zur Überblähung der Lunge. Dies erhöht die inspiratorische Ladung und induziert eine funktionale Schwäche des Zwerchfells und der Atemwegsmuskulatur. Bei Anstrengung verursacht dies schnelles und flaches Atmen und eine fortschreitende Reduktion der dynamischen Lungenfüllung, was eine weitere Verringerung der Belastungstoleranz, sowie Belüftungsstörung zur Folge hat [O'Donnell, 2006]. Wie der FEV₁ ist auch die Messung der IC klar definiert, wodurch auch bei diesem Parameter ein hoher Standard gewährleistet ist [Miller, 2005].

Entsprechend dem FEV₁ gilt auch für die IC, dass dieser Parameter objektiv zur Bestimmung der Überblähung der Lunge eingesetzt wird. Da der Patient die Überblähung und die damit verbundene Atemnot als wesentliches Symptom seiner COPD Beschwerden angibt, ist die IC ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen.

Wir plädieren daher für die Aufnahme von FEV₁ und IC als Parameter für patientenrelevante Endpunkte in die Liste der untersuchten Endpunkte.

2. Studiendauer

Im vorläufigen Berichtsplan wird als Einschlusskriterium eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten unter Berufung auf die CPMP-Leitlinien genannt. Die vom CPMP gemachte Angabe bezieht sich jedoch auf die Messung von COPD-Symptomen und kann daher nicht für alle Parameter verwendet werden.

Ein weiteres Dokument des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität empfiehlt eine Studienlänge von 3 - 6 Monate, was bestätigt, dass für diesen Parameter bereits kürzere Studien valide Messergebnisse liefern können [CHMP, 2005].

Insbesondere bei den weiteren Parametern FEV₁ und IC können bereits kürzere Studien deutliche Effekte zeigen.

Daher sollten das entsprechende Einschlusskriterium geändert werden, sodass auch 3-monatige Studien für die entsprechenden Parameter berücksichtigt werden.

Literaturangaben

Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-97.

Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2): 416-469.

CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005

CPMP. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider in on clinical investigations of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 1999.

GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. updated 2010.

GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. revised 2011, Summary Handout.

Miller MR et al. ATS/ERS Standardization of Lung Function Testing: Standardization of Spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338

O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:180-184.

Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215

1.5 Pfizer Deutschland GmbH

Autoren:

Glaab, Thomas

Leverkus, Friedhelm

Pfannkuche, Matthias

**Stellungnahme der Firma Pfizer Deutschland GmbH
(im Folgenden „Pfizer“) zum Vorbericht
der Bewertung A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ des IQWiG
vom 2. November 2011**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
Einleitung	3
1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien	4
1.1 Bewertung der INHANCE-Studie (CQAB149B2335s).....	4
1.2 Einschränkung des Belegs für den Zusatznutzen von Tiotropium versus Salmeterol auf die Dosierung von 100 µg/Tag.....	7
2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien oder Daten.....	8
2.1 Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium: TDI	8
3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige Fragestellungs-bezogene Eignung und Validität	10
3.1 Vergleichbarkeit der Wirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten	10
4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung	15
4.1 Nichtberücksichtigung von „Exazerbationen“ bzw. „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ als Schadensparameter bei der Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen:	15
Fazit	17
Literaturverzeichnis.....	19
Anhangsverzeichnis.....	21

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ICH	Richtlinien der "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use"
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
PROs	patient-reported outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
POET	Prevention of Exacerbations with Tiotropium
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnoea Index

Einleitung

Das IQWiG hat am 2. November 2011 den Vorbericht zum Auftrag A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ veröffentlicht und zur Anhörung gestellt.

Pfizer begrüßt, dass das IQWiG u.a. die folgenden Vorteile von Tiotropium anerkennt: Im Vorbericht wird der Nutzen von Tiotropium (HandiHaler® und Respimat®) in der Dauertherapie der COPD bestätigt. Insbesondere gilt der Zusatznutzen von Tiotropium HandiHaler® gegenüber Salmeterol als belegt. Darüber hinaus wird ein Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen gegenüber Ipratropiumbromid konstatiert.

Zusätzlich zu der bereits abgegebenen Stellungnahme von Pfizer zum vorläufigen Berichtsplan kommentiert Pfizer nachfolgend den Vorbericht.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Bewertung der INHANCE-Studie (CQAB149B2335s)

Das IQWiG attestiert einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol 300 µg bezüglich des Symptoms Atembeschwerden (TDI), sowie gegenüber Indacaterol 150 µg bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ). Dabei beruhen die vermeintlichen Überlegenheitsaussagen zugunsten von Indacaterol auf einer einzigen Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotential (INHANCE, CQAB149B2335s).

Nach Auffassung von Pfizer ist die INHANCE-Studie aufgrund ihres Studiendesigns nicht geeignet, wissenschaftlich hinreichend abgesicherte vergleichende Aussagen zwischen Tiotropium und Indacaterol in Bezug auf patient-reported outcomes (PROs), wie SGRQ und TDI zu begründen. Daher ist die Herleitung selbst eines Anhaltspunktes für einen größeren Nutzen von Indacaterol gegenüber Tiotropium einzig aus der INHANCE-Studie nicht gerechtfertigt.

In der INHANCE Studie wurden Indacaterol (sowohl in der Tagesdosis von 150 µg als auch 300 µg) und Tiotropium unter unterschiedlichen Bedingungen untersucht: Während Indacaterol und Placebo doppelblind aus dem gleichen Inhalationsgerät (Breezhaler) verabreicht wurden, erfolgte die Gabe von Tiotropium unverblindet, also offen aus dem HandiHaler®.

Diese unterschiedlichen Bedingungen gewinnen insbesondere für den Vergleich von subjektiven, sogenannten patient-reported outcomes, wie des Symptoms Atembeschwerden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, an Bedeutung. Diesbezüglich heißt es in den von der EMA adaptierten ICH-Richtlinien "Statistical Principles for Clinical Trials"¹:

"In single-blind or open-label trials every effort should be made to minimise the various known sources of bias and primary variables should be as objective as possible."

Somit sind Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen der Erkrankung aufgrund ihrer subjektiven Natur aus offenen Studienvergleichen von fragwürdiger Validität, wie auch das IQWiG in seinem Methodenpapier anerkennt (Allgemeine Methoden Version 4.0, Punkt 3.2.4 Patientenberichtete Endpunkte, S. 43).

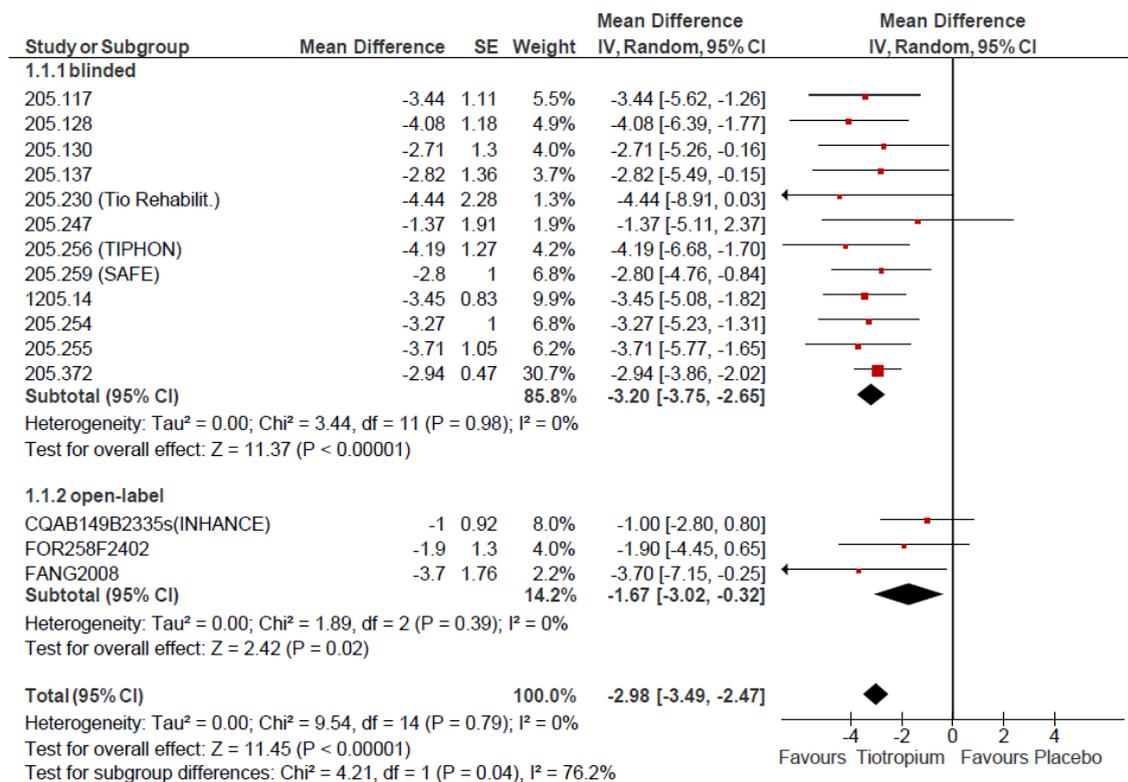
Das IQWiG prüft potenzielle Effektmodifikatoren, z.B. Subgruppenmerkmale oder Spezifika der Behandlung (Vorbericht A05-18, Punkt 4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren, S. 19). Als ein möglicher Effektmodifikator ist in diesem Sinne auch das Studiendesign (offene versus verblindete Verabreichung von Tiotropium) zu sehen. Unser Copromotion-Partner Boehringer Ingelheim hat deshalb beispielhaft für die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht, ob das Studiendesign (offen oder verblindet) ein potenzieller Effektmodifikator für die SGRQ-Ergebnisse im Vergleich Tiotropium versus

IQWiG A05-18 Vorbericht:
Stellungnahme der Firma Pfizer Deutschland GmbH
30. November 2011

Placebo ist. Zu diesem Zweck wurden die vom IQWiG bereits identifizierten Einzelstudien mit offener Gabe von Tiotropium (CQAB149B2335s², FOR258F2402³ sowie Fang 2008⁴) den 12 Studien mit verblindeter Tiotropiumgabe gegenübergestellt. Der gemäß IQWiG-Methodik durchgeführte Interaktionstest zeigt für die Mittelwertdifferenzen im SGRQ Total-Score einen Nachweis ($p=0,04$) und für die SGRQ-Non-Responderraten einen Hinweis ($p=0,07$) auf eine Effektmodifikation durch das Studiendesign (offen oder verblindet).

1 Tiotropium vs Placebo

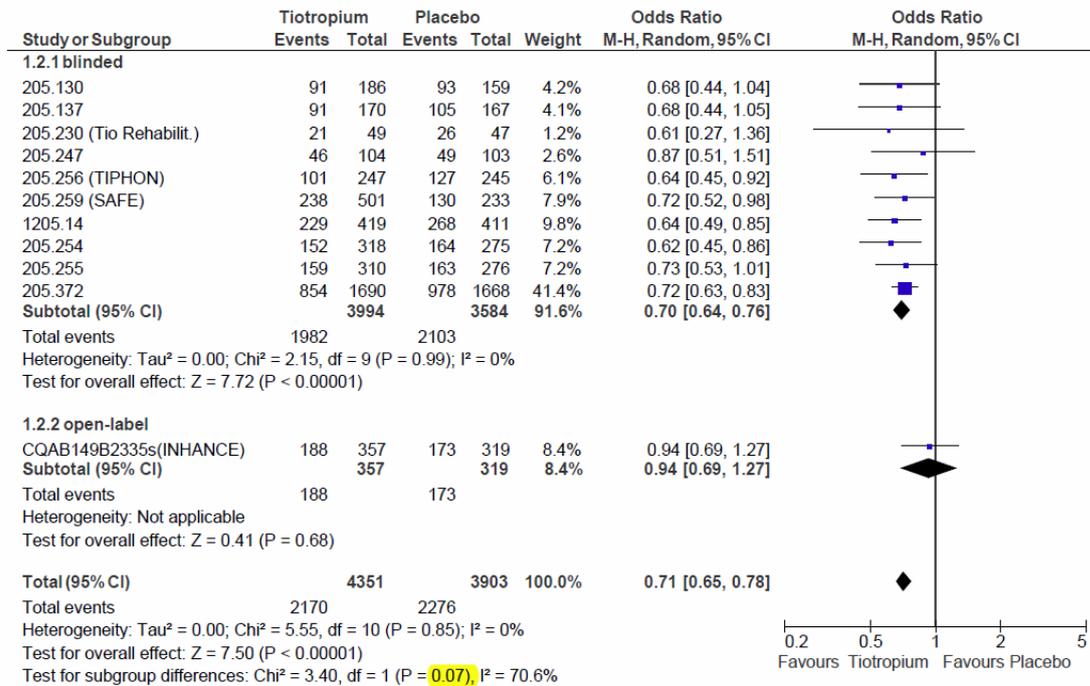
1.1 SGRQ - Total Score



IQWiG A05-18 Vorbericht:
Stellungnahme der Firma Pfizer Deutschland GmbH
30. November 2011

1 Tiotropium vs Placebo

1.2 Non-Responserraten



Folglich wird in den vom IQWiG bewerteten Studien das Ausmaß des beobachteten Effekts von Tiotropium auf die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo von der Art der Verabreichung von Tiotropium (offen oder verblindet) dahingehend modifiziert, dass die Wirksamkeit von Tiotropium auf diesen patientenorientierten Endpunkt bei offener Verabreichung von Tiotropium systematisch unterschätzt wird. Da in der INHANCE-Studie die beiden Dosierungen von Indacaterol auf die gleiche Art und Weise verabreicht wurden wie Placebo, ist auch eine relevante Beeinflussung der Effektgröße von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol anzunehmen.

Darüber hinaus wird offensichtlich auch vom Hersteller von Indacaterol die Notwendigkeit eines confirmatorischen, doppelblinden Vergleichs mit Tiotropium gesehen. In der INVIGORATE-Studie (NCT00845728), wird Tiotropium mit 150 µg Indacaterol gemäß Angaben im Studienregister doppelblind über die Laufzeit eines Jahres hinsichtlich Lungenfunktion und des patientenrelevanten Endpunkts Exazerbationen verglichen. Der Abschluss der Studie ist für Mitte 2012 geplant.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00845728?term=INVIGORATE&rank=1>)

Zusammenfassend können aus der INHANCE Studie zwar für den Vergleich von Indacaterol in beiden eingesetzten Dosierungen jeweils gegenüber Placebo gesicherte Aussagen abgeleitet werden. Die Vergleiche von Indacaterol bzw. Placebo mit Tiotropium besitzen jedoch

keinerlei confirmatorische Bedeutung. Somit kann unseres Erachtens auf dem Boden dieses nicht verblindeten Vergleichs von Indacaterol und Tiotropium, wie in der INHANCE-Studie geschehen, keine Aussage zum Nutzen der beiden Präparate auf subjektive Endpunkte (Lebensqualität und Symptome der Erkrankung) gemacht werden. Gemäß der oben beschriebenen Interaktionsanalyse liegt in der INHANCE-Studie eine einseitige Verzerrung zuungunsten von Tiotropium vor, sodass die Voraussetzungen für einen fairen Vergleich nicht gegeben sind. Pfizer verweist in diesem Zusammenhang auch auf ein rechtskräftiges Urteil des Landgerichts Hamburg vom 08.04.2010 (Aktenzeichen 327 O 14/10, siehe Anhang 1), in dem der INHANCE-Studie für alle vergleichenden Aussagen von Indacaterol gegenüber Tiotropium aus den aufgeführten Gründen die hinreichende wissenschaftliche Evidenz abgesprochen wurde.

1.2 Einschränkung des Belegs für den Zusatznutzen von Tiotropium versus Salmeterol auf die Dosierung von 100 µg/Tag

Das IQWiG beschränkt den Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium versus Salmeterol hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen auf die Standarddosis von 100 µg/Tag. Für die in Deutschland ebenfalls zugelassene Dosierung von maximal 200 µg Salmeterol täglich nimmt das Institut keine Bewertung vor, da keine vergleichenden Untersuchungen vorliegen.

Das IQWiG stellt im Vorbericht (A05-18, Punkt 6.2.2, Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen, S. 296) fest, dass in den drei bewertungsrelevanten direkten Vergleichsstudien von Tiotropium gegenüber Salmeterol aufgrund der festgelegten Dosierung von Salmeterol (100 µg/Tag) zumindest für die Patienten mit schwerer COPD „*nicht von einer optimierten Anwendung von Salmeterol*“ ausgegangen werden kann. Zwar wird in der Fachinformation empfohlen „*bei stärkeren Beschwerden*“ die Dosis auf Anweisung des Arztes auf 200 µg Salmeterol täglich zu erhöhen, jedoch gibt es auch folgenden Hinweis: „*Tremor und Tachykardien treten häufiger auf, wenn Dosen über 2-mal täglich 50 µg angewandt werden.*“⁵ Das Auftreten einer erhöhten Anzahl von Nebenwirkungen, insbesondere Tremor unter Salmeterol 200 µg/Tag zeigte sich auch in einer von Boyd et al. (1997) publizierten Studie⁶, die über 16 Wochen Salmeterol 100 µg/Tag mit Salmeterol 200 µg/Tag und Placebo verglich. In dem zur selben Studie publizierten Kongressabstrakt⁷ wird sogar ausdrücklich über ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Tremor unter der höheren Salmeterol-Dosierung berichtet.

Weiterhin wirft das IQWiG die Frage auf, „*ob die flexible Dosierung von Salmeterol einen Einfluss auf den Effekt beim Vergleich von Tiotropium hinsichtlich Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen*“ hat. Hier ist zunächst darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation eine Dosiserhöhung nur auf Anweisung des Arztes erfolgen soll, d.h. im Rahmen eines festen Therapieschemas, nicht jedoch in Form einer flexiblen, bedarfsweisen Anwendung durch den Patienten. Somit gibt die Studie von Boyd et al. (1997)⁶ einen wesentlichen Hinweis für die Bewertung der Hochdosistherapie. Die Autoren berichten

in der Patientengruppe mit Salmeterol 200 µg/Tag sogar numerisch mehr Exazerbationen im Vergleich zur Gruppe mit 100 µg Salmeterol/Tag. Auch bei der Untersuchung der Lebensqualität fand sich in einer Publikation zu derselben Studie (Jones 1997)⁸ im Vergleich zu Placebo nur für die Standarddosierung (100 µg/Tag) ein statistisch signifikanter Effekt auf den SGRQ-Gesamtpunktwert (Mittelwertdifferenz zwischen den Gruppen: 5,4 Einheiten). In der Hochdosisgruppe (200 µg/Tag) dagegen lag kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo vor (Mittelwertdifferenz zwischen den Gruppen: 0,9 Einheiten). Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen von Salmeterol war mit einer Mittelwertdifferenz von 4,5 Einheiten statistisch signifikant zugunsten der mit Salmeterol in Standarddosierung (100 µg/Tag) behandelten Patienten. Somit liefert diese einzige verfügbare Studie mit einem direkten Vergleich zwischen den beiden Salmeterol-Dosierungen für zwei patientenrelevante Zielgrößen keinerlei Grundlage für die Vermutung, dass es sich bei der Hochdosistherapie um eine optimierte Anwendung handeln könnte. Ganz im Gegenteil finden sich aufgrund der Effekte auf die Lebensqualität und die berichteten unerwünschten Ereignisse Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen sowie ein geringeres Schadenspotenzial der Standarddosierung.

Bei der Festlegung der Dosierung von Salmeterol in der Planungsphase der POET-COPD®-Studie (205.389) wurden diese verfügbaren Vergleichsdaten zugrunde gelegt. Unter anderem aufgrund des oben beschriebenen Hinweises auf numerisch weniger Exazerbationen unter der Standarddosierung wurde in der Exazerbationsstudie POET-COPD® die in unserer Einschätzung besser verträgliche Dosierung für den direkten Vergleich mit Tiotropium gewählt. Daher ist nach Auffassung von Pfizer die Einschränkung der vergleichenden Nutzensaussage von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Salmeterol-Dosierung nicht gerechtfertigt.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien oder Daten

2.1 Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium: TDI

Das IQWiG hat im Vorbericht den Vergleich Tiotropium versus Ipratropium hinsichtlich des Endpunktes COPD-Symptome auf den Vergleich des mittleren TDI-Focal Score bei Studienende nach einem Jahr begrenzt und keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium feststellen können. Es gab zwar einen statistisch signifikanten Unterschied im mittleren TDI-Focal Score bei Studienende, doch lag für diesen bei der Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) das 95%-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.

Pfizer bedauert, dass es dem IQWiG auf Grundlage der eingereichten Studienunterlagen nicht möglich war, zusätzlich zum Vergleich des mittleren TDI-Focal Score zu Studienende auch eine Analyse der TDI-Responder (TDI-Focal Score ≥ 1) auf Einzelstudienbene vorzunehmen.

Bislang standen dem IQWiG nur aggregierte Daten aus einer gepoolten Auswertung der beiden berücksichtigten Studien zur Verfügung. In den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen (briefing document für das erste Spiriva Pulmonary-Allergy Drug Advisory Committee (06 Sep 2002)) sind die Daten pro Studie enthalten (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3890b1.htm> - erstgenannte pdf-Datei, Seite 73).

In diesem Dokument sind die Studien mit den Kürzeln #122A/#122B bezeichnet, es handelt sich jedoch um dieselben Studien wie 205.126A und 205.126B. Diese Daten reicht Pfizer nun so nach, dass eine Bewertung dieses Endpunktes auf Ebene der Einzelstudien möglich wird.

NDA 21-395

TABLE 5.2.3:2 The Baseline (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) Focal Score in the 1-Year, Ipratropium-Controlled Studies #122A and #122B

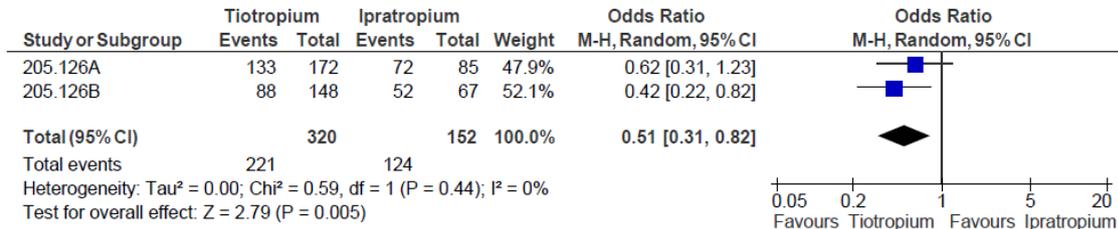
	#122A			#122B		
	Tiotropium	Ipratropium	P ¹	Tiotropium	Ipratropium	P
N	172	85		148	67	
BDI FS	7.12 (0.18)	7.18 (0.26)		7.16 (0.23)	7.70 (0.29)	
Day 8						
TDI FS	1.13 (0.17)	0.47 (0.24)	0.0182	0.89 (0.24)	-0.34 (0.35)	0.0028
%TDI ≥1	44.77	38.82	0.4219	44.59	29.85	0.0506
Day 50						
TDI FS	1.05 (0.20)	0.49 (0.28)	0.0824	1.51 (0.25)	0.54 (0.36)	0.0198
%TDI ≥1	45.35	34.12	0.1064	46.62	34.33	0.1030
Day 92						
TDI FS	0.83 (0.21)	0.33 (0.29)	0.1328	1.50 (0.22)	0.69 (0.32)	0.0283
%TDI ≥1	38.95	35.29	0.5874	47.97	31.34	0.0258
Day 182						
TDI FS	0.24 (0.18)	-0.49 (0.25)	0.0107	1.35 (0.24)	0.08 (0.35)	0.0020
%TDI ≥1	25.00	10.59	0.0079	45.95	28.36	0.0166
Day 273						
TDI FS	0.07 (0.16)	-0.68 (0.23)	0.0049	0.98 (0.26)	-0.27 (0.38)	0.0047
%TDI ≥1	20.35	11.76	0.1158	40.54	26.87	0.0660
Day 364						
TDI FS	-0.02 (0.18)	-0.67 (0.25)	0.0216	0.96 (0.28)	-0.25 (0.40)	0.0102
%TDI ≥1	22.67	15.29	0.1891	40.54	22.39	0.0131

¹ P are the p-values of comparisons tiotropium (TIO) versus ipratropium (IPRA). %TDI ≥1 refers to focal score and defines responder

Auf Grundlage dieser Daten wurde gemäß dem Vorgehen des IQWiG eine Metaanalyse durchgeführt. In der Studie 205.126B (bzw. #122B) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium. In der Studie 205.126A (bzw. #122A) findet sich ein gleichgerichteter Trend zugunsten von Tiotropium, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine relevante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der beiden Einzelstudien ist nicht festzustellen (p=0,44). Zusammengefasst zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium: OR 0,51 für eine Non-Response bei TDI [95%-KI 0,31; 0,82]; p=0,005.

1 Tiotropium vs Ipratropium

1.3 TDI Non-Responderraten - Day 364



Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials der beiden Studien ergibt sich für Pfizer zumindest ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich des COPD-Symptoms Atembeschwerden, welcher in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Tiotropium gegenüber Ipratropium zu berücksichtigen ist.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige Fragestellungs-bezogene Eignung und Validität

3.1 Vergleichbarkeit der Wirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten

Das IQWiG sieht bezüglich der Häufigkeit von Exazerbationen und Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen nur gegenüber Salmeterol einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, während gegenüber Formoterol und Indacaterol kein solcher Beleg vorliegt. Das Fehlen eines Zusatznutzens von Tiotropium gegenüber diesen Wirkstoffen wird mit jeweils nur einer direkten Vergleichsstudie begründet (FOR258F2402 bzw. CQAB149B2335s), in denen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der berichteten Exazerbationsendpunkte vorlagen.

In diesen beiden Studien wurde jeweils Tiotropium offen verabreicht, während Formoterol bzw. Indacaterol und Placebo jeweils verblindet verabreicht wurden. Das IQWiG hat das Endpunkt-bezogene Verzerrungspotenzial dieser Studien für die Zielgrößen „Häufigkeit von Exazerbationen“ und „Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen“ als hoch bewertet. Daher ist nach Auffassung von Pfizer auf Grundlage dieser Studien – wie wir bereits im Abschnitt 1.1 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und COPD-Symptome ausgeführt haben – keine valide vergleichende Aussage zum Zusatznutzen möglich.

Bei den langwirksamen Betaagonisten handelt es sich um eine Gruppe von chemisch verwandten und pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen. Daher sollte in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht nach den Einzelwirkstoffen Salmeterol, Formoterol

und Indacaterol differenziert werden. Vielmehr sollten diese als Wirkstoffgruppe gesamthaft betrachtet werden.

Das IQWiG hat bereits in einer früheren Nutzenbewertung (Bewertungsauftrag A05-09 „Antihypertensive Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl“) Einzelwirkstoffe mit vergleichbarem Wirkmechanismus zu Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Der Grund lag darin, dass – analog zur aktuellen Nutzenbewertung von Tiotropium – nicht für jeden Einzelwirkstoff aussagefähige direkt vergleichende Studien vorlagen. Basierend auf einer Metaanalyse von Placebovergleichsstudien wurde indirekt auf den Vergleich der Einzelwirkstoffe untereinander extrapoliert, ohne für diese einen eigenständigen Nutzenbeleg zu fordern: So wurden die Effekte, die in Studien mit einzelnen antihypertensiven Wirkstoffen beobachtet worden waren, auch auf andere Substanzen aus derselben Wirkstoffgruppe mit zum Teil großer pharmakologischer Heterogenität (z.B. Diuretika) verallgemeinert.

So hat das IQWiG beispielsweise die in der ALLHAT-Studie in mehreren Direktvergleichen beobachteten Effekte des Thiazidanalogs Chorthalidon für andere Diuretika verallgemeinert, ohne für diese anderen Diuretika einen eigenständigen Nutzenbeleg aus Direktvergleichen zu fordern. Dieses Vorgehen wurde damit begründet, dass Chorthalidon in einer von Psaty et al.⁹ publizierten Netzwerk-Meta-Analyse im indirekten Vergleich gegenüber Placebo eine vergleichbare Wirksamkeit wie andere niedrig dosierte Thiaziddiuretika gezeigt hatte. Hierzu führte das IQWiG in der Diskussion unter Punkt 6.3 „Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen“ (A05-09, Abschlussbericht, St. 210) aus:

„Dennoch wurde für den vorliegenden Bericht ein Klasseneffekt der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe angenommen, solange aus den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, abzuleiten war. Es wurden daher zunächst gemeinsame Analysen für Wirkstoffgruppen durchgeführt.“

Bei konsistenter Auslegung dieses Vorgehens auch in der aktuellen Nutzenbewertung von Tiotropium ist eine getrennte Bewertung nach Einzelwirkstoffen nur dann gerechtfertigt, wenn es auf Basis der publizierten Evidenz konkrete Anhaltspunkte für Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen langwirksamen Betaagonisten gibt.

Bislang gibt es zwei publizierte Studien mit einem Direktvergleich eines langwirksamen Betaagonisten mit einem anderen langwirksamen Betaagonisten. Es handelt sich um die Studien INVOLVE (NCT00393458) (Dahl 2010¹⁰), in der Indacaterol in zwei Dosierungen (300 µg bzw. 600 µg 1x täglich) mit Formoterol (12 µg 2x täglich) verglichen wurde, sowie INLIGHT-2 (NCT00567996) (Kornmann 2011¹¹), in der Indacaterol in der Standarddosierung (150 µg 1x täglich) mit Salmeterol (50 µg 2x täglich) verglichen wurde. Aus der INVOLVE-Studie ist nur die Dosierung von 300 µg 1x täglich relevant für die vorliegende

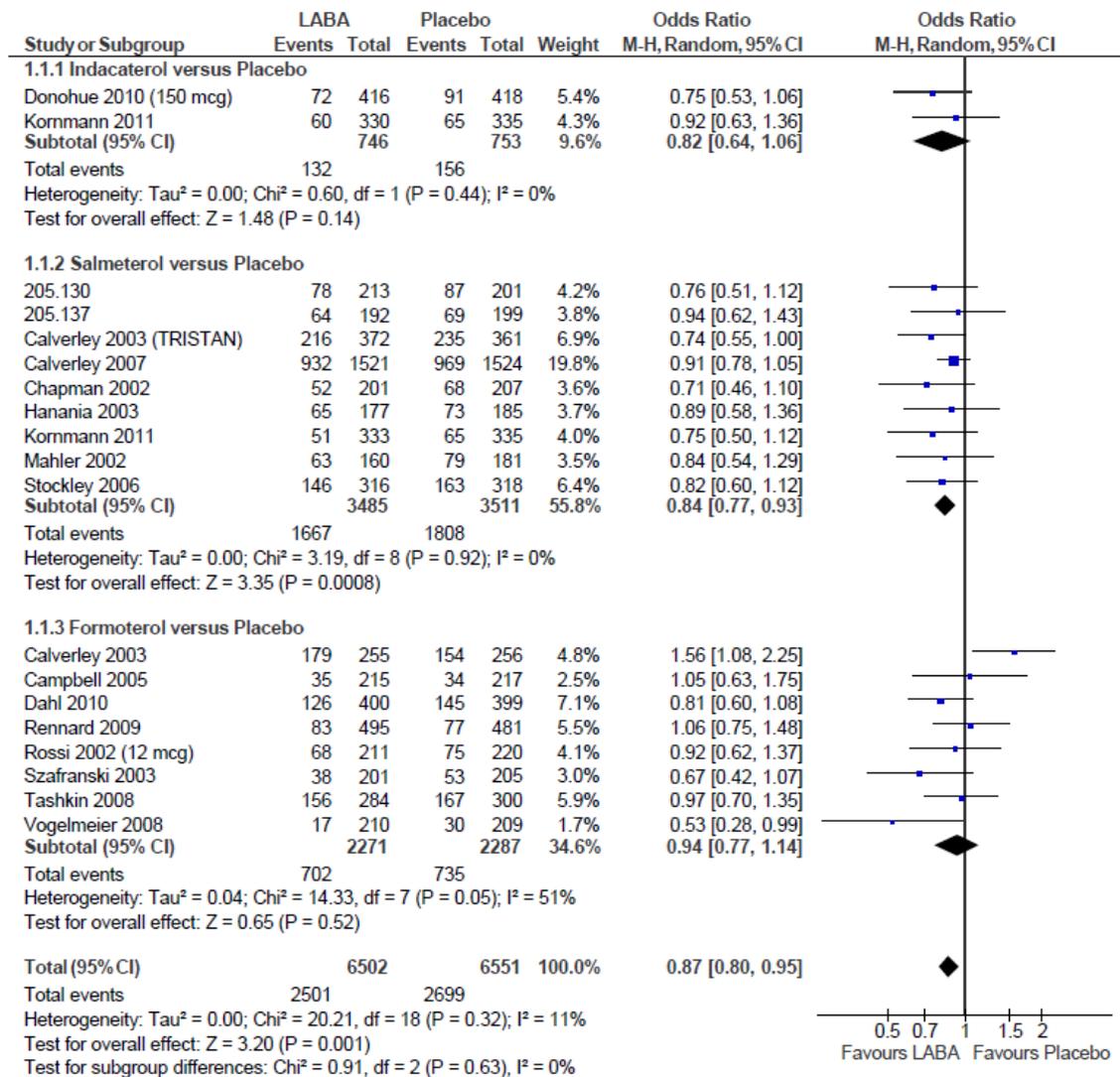
Nutzenbewertung, weil die höhere Dosierung von 600 µg 1x täglich nicht zugelassen ist. In beiden Studien wurden keine relevanten Wirksamkeitsunterschiede bezüglich Exazerbationen im Direktvergleich zweier langwirksamer Betaagonisten dokumentiert.

Eine IQWiG-Bewertung mit einem Nutzenvergleich der langwirksamen Betaagonisten untereinander bei COPD liegt bislang nicht vor, da der Bewertungsauftrag A05-16 („Langwirksame Betaagonisten bei COPD“) im Juli 2010 durch den G-BA zurückgestellt wurde. Daher hat unser Copromotion-Partner Boehringer Ingelheim in einer Metaanalyse mithilfe einer Interaktionsanalyse die Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten Salmeterol, Formoterol und Indacaterol exemplarisch anhand der Studienergebnisse für den Endpunkt „Patienten mit mindestens einer Exazerbation“ – jeweils gegenüber Placebo – überprüft. Die Informationsbeschaffung für diese Metaanalyse dokumentieren wir ausführlich im Anhang 2.

Einbezogen wurden in diese Analyse 18 Studien, in denen mindestens ein langwirksamer Betaagonist über eine Dauer von mindestens 6 Monaten mit Placebo verglichen wurde. Sofern den Originalpublikationen die relevanten Studienergebnisse nur lückenhaft zu entnehmen waren, wurde auf die in der Mixed-Treatment-Comparison Metaanalyse von Baker et al. (2009)¹² oder auf die in der Metaanalyse von Wang et al. (2011)¹³ angegebenen Werte zurückgegriffen, die z.T. durch direkte Anfragen bei Studienleitern und Arzneimittelherstellern ermittelt worden waren. Eine Übersicht zu den berücksichtigten Studien, den dafür relevanten Publikationen und ggf. zusätzlichen Datenquellen findet sich in Tabelle 5 im Anhang 2.

IQWiG A05-18 Vorbericht:
Stellungnahme der Firma Pfizer Deutschland GmbH
30. November 2011

1.1 Patienten mit mind. 1 Exazerbation (Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird)



Diese Metaanalyse verdeutlicht zum einen, dass die Evidenzlage zu Salmeterol hinsichtlich der Beeinflussung von Exazerbationen deutlich robuster einzuschätzen ist als für Formoterol oder Indacaterol: Die Zahl der untersuchten Patienten ist für Salmeterol ca. 1,5 x so hoch wie diejenige für Formoterol und ca. fünfmal so groß wie diejenige für Indacaterol. Dementsprechend ist das Konfidenzintervall für die Odds Ratio Wirkstoff versus Placebo für Salmeterol erheblich schmäler als diejenigen für Formoterol und Indacaterol, so dass die Schätzung des Effektes wesentlich präziser ist. Somit wurde in der POET-COPD®-Studie mit Salmeterol als Vertreter der langwirksamen Betaagonisten explizit die Vergleichsmedikation mit der am besten dokumentierten Effektivität hinsichtlich Exazerbationen gewählt.

Darüber hinaus ergab sich in der Interaktionsanalyse nach Subgruppen (Einzelwirkstoffe) mit einem p-Wert von 0,63 kein Anhaltspunkt dafür, dass die Auswahl des Einzelwirkstoffs aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten ein relevanter Modifikator des Effekts auf

Exazerbationen ist. In diese Analyse wurden nur die zugelassenen Standarddosierungen von Indacaterol (150 µg) und Formoterol (2x12 µg) eingeschlossen. Eine Sensitivitätsanalyse unter Einschluss aller Ergebnisse kam zu demselben Ergebnis (p-Wert der Interaktion: 0,83).

Auf dieser Evidenzgrundlage ist von einer pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten hinsichtlich Exazerbationen auszugehen. Auch der G-BA bestätigt die Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten in der Aktualisierung der Arzneimittelrichtlinie vom 21. Juni 2011¹⁴:

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 VerfO des G-BA) Indacaterol, Formoterol und Salmeterol haben einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus und sie sind alle zugelassen zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen). Anhand der vorgelegten Studien und Publikationen konnte kein Beleg für einen substanzspezifischen Unterschied im Nebenwirkungsprofil erbracht werden. Inwiefern der Unterschied bzgl. der intrinsischen Aktivität einen Einfluss auf klinische Parameter hat, gilt es mittels klinischer Vergleichsstudien zu prüfen.

Auch anhand der im Rahmen der mündlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Studien/Publikationen lässt sich kein Beleg für eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent belegen.

Zusammenfassend sind Indacaterol, Formoterol und Salmeterol als pharmakologisch therapeutisch vergleichbar anzusehen.“

Aus den o.g. Gründen hält Pfizer die Argumentation des IQWiG nicht für schlüssig, den Zusatznutzen von Tiotropium im Hinblick auf Exazerbationen auf Salmeterol zu beschränken. Aufgrund der hier dokumentierten vergleichbaren Wirksamkeit der Einzelwirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten ist vielmehr von einem Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der gesamten Wirkstoffgruppe auszugehen. Daher sollte die Einschränkung auf Salmeterol entfallen.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

4.1 Nichtberücksichtigung von „Exazerbationen“ bzw. „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ als Schadensparameter bei der Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Das IQWiG hat in seiner Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den Vergleichen von Tiotropium gegenüber Placebo, Salmeterol und Ipratropium trotz statistisch signifikanter Vorteile keine Belege für ein geringeres Schadenspotenzial von Tiotropium attestiert. Dies wurde damit begründet, dass in den relevanten Studien bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse auch solche berücksichtigt wurden, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen (z.B. COPD-Exazerbationen). Diese seien jedoch als eigenständiger Endpunkt betrachtet worden, sodass der beschriebene Effekt bereits berücksichtigt sei.

Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar und wird von Pfizer akzeptiert, sofern es Therapievergleiche betrifft, bei denen das IQWiG für Tiotropium einen Nutzenbeleg bezüglich Exazerbationen anerkannt hat (Vergleiche gegenüber Placebo und Salmeterol). Anders stellt sich die Situation jedoch für den Therapievergleich gegenüber Ipratropium dar: Bei der Bewertung der „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ fand sich in den beiden Studien zum Direktvergleich Tiotropium versus Ipratropium (205.126A/B) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Folglich wurde durch das IQWiG auf Grundlage dieser Ereignisse kein Nutzenbeleg für Tiotropium attestiert. Werden in diesem Fall die schweren Exazerbationen von der Bewertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ausgenommen, werden sie überhaupt nicht mehr berücksichtigt.

Als SUE wird gemäß §3 (Abs. 8) der GCP-Verordnung¹⁵ jedes unerwünschte Ereignis aufgefasst, das

„...tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.“

Dabei nimmt die GCP-Verordnung keine Unterscheidung vor, ob ein SUE auch eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellt oder nicht. Diesbezüglich befindet sich die Erfassung von Krankenhausaufhalten wegen Exazerbationen als SUEs im Einklang mit den Regelungen der GCP-Verordnung. Überdies wird in Band 9 der „Rules governing medicinal products in the European Union“ im Kapitel 1.3.5 „Lack of efficacy“ die Erfassung von Events, die auch als mangelnde Wirksamkeit aufgefasst werden können, als unerwünschte Ereignisse ausdrücklich erwähnt¹⁶:

“Medicinal products used for the treatment of lifethreatening diseases, vaccines and contraceptives are examples of classes of medicinal products where lack of efficacy should be considered as expedited reports.”

Somit handelt es sich bei allen erfassten SUEs inklusive den als SUE berichteten „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ um Einzelereignisse von vergleichbarer Patientenrelevanz. Eine Krankenhausaufnahme ist – unabhängig von der Ursache – immer ein einschneidendes Ereignis. Wenn Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen und solche aufgrund anderer Ursachen zu einem Endpunkt zusammengefasst werden, so ermöglicht dies ein Abwägen von Nutzen und Schaden in einem einzigen Messparameter. Lediglich im begründeten Einzelfall, wenn auf Ebene der Schlussfolgerungen bereits ein Nutzenbeleg aufgrund derselben Ereignisse festgestellt wurde, ist auf eine doppelte Berücksichtigung zu verzichten.

Bei der Bewertung der Fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale (Ergänzungsauftrag A07-01) ist aus den publizierten Berichtsdokumenten nicht zu erkennen, dass das IQWiG Ereignisse, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen, von der Bewertung des Schadenspotenzials ausgenommen hat. Auch in den Allgemeinen Methoden (Version 4.0) des IQWiG findet sich keine generelle Festlegung, dass solche Ereignisse nicht bei der Bewertung des Schadenspotenzials berücksichtigt werden. Somit handelt es sich um ein projektspezifisches methodisches Vorgehen. Die Zusammenstellung potenziell relevanter unerwünschter Wirkungen, die bei der Evaluation einen wesentlichen Stellenwert haben, erfolgt im Rahmen der Vorabrecherche zur jeweiligen Fragestellung (Allgemeine Methoden 4.0, Seite 36), also vor der Erstellung des vorläufigen Berichtsplans.

Das IQWiG ist durch die eigenen Allgemeinen Methoden (Version 4.0, Seite 13) aufgefordert, ein projektspezifisch vom üblichen Vorgehen abweichendes methodisches Vorgehen im vorläufigen Berichtsplan darzulegen und zur Diskussion zu stellen. Bei der Bewertung des Schadenspotenzials von Tiotropium hat das IQWiG weder im vorläufigen noch im finalen Berichtsplan (Version 1.0) konkrete Angaben dazu gemacht, dass projektspezifisch Exazerbationen bzw. schwere Exazerbationen nicht als unerwünschte bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden.

Zusammenfassend ist nach Auffassung von Pfizer im konkreten Fall des Vergleichs Tiotropium versus Ipratropium die gesamthafte Bewertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen vorzunehmen, da hierfür auf Grundlage der Ergebnisse zu „Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen“ kein Nutzenbeleg festgestellt wurde. Daraus würde ein Beleg für ein geringeres Schadenspotenzial von Tiotropium resultieren. So wäre sichergestellt, dass die Abwägung zwischen dem patientenrelevanten Nutzen und Schaden angemessen in die Gesamtbewertung eingeht.

Fazit:

Pfizer begrüßt, dass das IQWiG u.a. die folgenden Vorteile von Tiotropium anerkennt: Im Vorbericht wird der Nutzen von Tiotropium (HandiHaler® und Respimat®) in der Dauertherapie der COPD bestätigt. Insbesondere gilt der Zusatznutzen von Tiotropium HandiHaler® gegenüber Salmeterol als belegt. Darüber hinaus wird ein Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen gegenüber Ipratropium konstatiert.

In der vorliegenden Stellungnahme wurden die Interpretation der vorliegenden Datenlage durch das IQWiG in einigen Punkten hinterfragt, zusätzliche Nutzenbelege für Tiotropium vorgelegt, Aspekte der projektspezifischen Methodik aufgegriffen sowie zusätzliche bislang nicht berücksichtigte Analysen eingebracht. Diese begründen aus Sicht von Pfizer zusätzliche Nutzenaspekte von Tiotropium in der Dauertherapie der COPD:

- Die INHANCE-Studie ist aufgrund ihres Studiendesigns (Tiotropium offen versus Indacaterol verblindet) nicht geeignet, wissenschaftlich hinreichend abgesicherte vergleichende Aussagen zwischen Tiotropium und Indacaterol abzuleiten und auf dieser Grundlage Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol 300 µg bezüglich des Symptoms Atembeschwerden, sowie gegenüber Indacaterol 150 µg bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu attestieren. Dies wird belegt durch eine von Pfizer durchgeführte Interaktionsanalyse nach Subgruppen bezüglich des Studiendesigns. Daher ist die Herleitung eines Anhaltspunktes für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich mit Indacaterol aus der INHANCE-Studie nicht gerechtfertigt.
- Die Einschränkung des Nutzenbelegs von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Salmeterol-Dosierung sollte vor dem Hintergrund des fehlenden Belegs für eine bessere Wirksamkeit in der höheren Dosierung hinsichtlich Exazerbationen sowie Hinweise auf vermehrt auftretende Nebenwirkungen aufgehoben werden.
- Zum Vergleich Tiotropium versus Ipratropium hinsichtlich des COPD-Symptoms Atembeschwerden reicht Pfizer Daten auf Einzelstudienbene nach, auf deren Grundlage ein Zusatznutzen von Tiotropium nachgewiesen wird.
- Bei der Bewertung des Schadenspotentials von Tiotropium gegenüber Ipratropium sollte eine gesamthafte Bewertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der Krankenhausaufnahmen wegen Exazerbationen erfolgen.

- Aufgrund der bestehenden Festbetragsgruppe der langwirksamen Betaagonisten und der durch eine von unserem Copromotion-Partner Boehringer Ingelheim durchgeführte Metaanalyse bestätigten vergleichbaren Wirksamkeit der Einzelwirkstoffe aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten ist von einem Zusatznutzen von Tiotropium bezüglich Exazerbationen gegenüber allen derzeit verfügbaren Wirkstoffen aus der Gruppe der langwirksamen Betaagonisten auszugehen.

Basierend auf den in der Stellungnahme angeführten Argumenten erachtet Pfizer bei der Erstellung des IQWiG-Abschlussberichts Änderungen der Bewertung für notwendig, um den Vorteilen von Tiotropium in der Dauertherapie der COPD gerecht zu werden.

Literaturverzeichnis

1. ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. Step 5. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials. European Medicines Agency, September 1998. CPMP/ICH/363/96
2. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-162
3. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med.* 2008; 102: 1511-1520
4. Fang LZ, Liang X, Zhang JQ, Liu L, Fu WP, Zhao ZH et al. Combination of inhaled salmeterol/fluticasone and tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [Chinesisch]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31: 811-814 (Abstract in englischer Sprache)
5. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol®, Serevent® Diskus® (Stand: Dezember 2010)
6. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-821.
7. Boyd G, Crawford C. Salmeterol (SALM) for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Abstract. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl. 19): 167
8. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289
9. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292: 43-44
10. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, (...), Kramer B. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-479
11. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-279

12. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 891-905
13. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm and Ther* 2011; doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01285.x
14. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Beta2-symathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8, in Stufe 2 vom 23. Juni 2011
15. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) 2004, zuletzt geändert durch Art. 4 V v. 3.11.2006
16. The rules governing medicinal products in the European Union. VOLUME 9 – PHARMACOVIGILANCE. Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products. 2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf (letzter Zugriff: 29.11.2011)

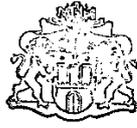
Anhangsverzeichnis

Anhang 1

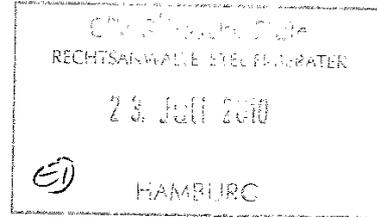
Urteil des Landgerichts Hamburg vom 08.04.2010 (Aktenzeichen 327 O 14/10)

Anhang 2

Informationsbeschaffung für die Metaanalyse zur Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten untereinander



Landgericht Hamburg



URTEIL

Im Namen des Volkes



Geschäfts-Nr.:
27 O 14/10

Verkündet am:
8.4.2010

In der Sache

Rueß, Jufa,
als Urkundsbeamter
der Geschäftsstelle

- 1) **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,**
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein
- 2) **Pfizer Pharma GmbH,**
Linkstraße 10, 10785 Berlin

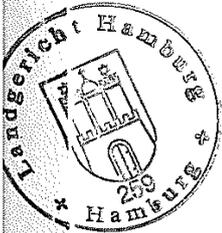
- Antragstellerinnen -

Prozessbevollmächtigte zu 1+2: Rechtsanwälte **CMS Hasche Sigle,**
Stadthausbrücke 1-3, 20355 Hamburg,
Gz.: jw-to-09/20296drWagner, GK.: 180

gegen

Novartis Pharma GmbH,
Roonstraße 25, 90425 Nürnberg

- Antragsgegnerin -



Prozessbevollmächtigte

Anwaltskanzlei **Schultz-Süchting,**
Ballindamm 9, 20095 Hamburg,
Gz.: h-11/2010lk ip, GK.: 269

erkennt das **Landgericht Hamburg, Zivilkammer 27** ,
auf die mündliche Verhandlung vom 8.4.2010
durch
den Richter am Landgericht Dr. Söchtig,
den Richter Rühle,
den Vorsitzenden Richter am Landgericht Perels

für Recht:

- I. Die einstweilige Verfügung vom 13.01.2010 wird bestätigt.
- II. Die Antragsgegnerin hat auch die weiteren Kosten des Verfahrens zu tragen.

Tatbestand

Die Parteien sind Anbieter und Vertreiber von verschreibungspflichtigen Fertigarzneimitteln u.a. sog. Bronchodilatoren, d.h. Arzneimittel, die bronchialerweiternd wirken und zur Behandlung der sog. COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) zugelassen sind. Sie streiten vorliegend um die wettbewerbsrechtliche Zulässigkeit von 7 Angaben in einem Werbemittel der Antragsgegnerin.

Die Antragstellerinnen vertreiben seit Sommer 2002 das verschreibungspflichtige Arzneimittel Spiriva 18 Mikrogramm, das den Wirkstoff Tiotropiumbromid („Tiotropium“) enthält (vgl. Fachinformation, Anlage AS 1). Zugelassen ist Spiriva als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Die COPD bezeichnet als Sammelbegriff eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Husten, vermehrten Auswurf und Atemnot bei Belastung gekennzeichnet sind.

Die Antragsgegnerin vertreibt unter anderem das verschreibungspflichtige Arzneimittel Onbrez Breezhaler, das den Wirkstoff Indacaterolmaleat („Indacaterol“) enthält (vgl. Fachinformation, Anlage AS 3). Bei diesem Arzneimittel handelt es sich ebenfalls um einen Bronchodilatator, das zur Behandlung der sog. COPD zugelassen ist.

Das Arzneimittel der Antragsgegnerin, Onbrez Breezhaler, erhielt im Dezember 2009 eine europaweite Zulassung und wird derzeit in den Markt eingeführt.

Die Antragsgegnerin bewarb ihr Arzneimittel Onbrez Breezhaler gegenüber Fachkreisen mit dem aus der Anlage AG 1 ersichtlichen Einführungs-Werbefolder mit dem Titel „Neu in der COPD-Therapie: Onbrez Breezhaler (Indacaterolmaleat)“. In diesem Werbefolder wird u.a. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie der Wirkstoff Indacaterol (Onbrez Breezhaler) mit dem Wirkstoff Tiotropium (Spiriva) hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Wegen der Einzelheiten wird auf den aus der Anlage AG 1 ersichtlichen Werbefolder Bezug genommen.

In insgesamt sieben hierin enthaltenen Angaben haben die Antragstellerinnen eine unlautere und mithin wettbewerbswidrige vergleichende Werbung der Antragsgegnerin für ihr Arzneimittel Onbrez Breezhaler gesehen. Die INHANCE Studie, ersichtlich aus den Posterpräsentationen in den Anlagen AS 8-12, weist soweit es um den Vergleich zwischen Indacaterol und Tiotropium gehe so gravierende Mängel im Studiendesign auf, dass vergleichende Werbeaussagen auf diese Studie nicht gestützt werden könnten. Einen besonders schwerwiegenden Mangel des Studiendesigns stelle die Tatsache dar, dass Indacaterol und

Tiotropium unter unterschiedlichen Bedingungen und mit unterschiedlichen Ansätzen untersucht worden seien, die Untersuchung von Indacaterol nämlich doppelblind und placebo-kontrolliert, hingegen der Tiotropium-Arm unverblindet und ohne Placebo-Kontrolle (Tiotropium wurde offen im Spiriva HandiHaler verabreicht). Folglich weise der Vergleich von Indacaterol vs. Tiotropium lediglich einen explorativen, also hypothesen-generierenden Charakter auf. Die Studie sei damit gar nicht als konfirmatorischer Vergleich zwischen Indacaterol und Tiotropium angelegt gewesen, so dass aus ihr auch keine gesicherten Aussagen zum Vergleich von Indacaterol und Tiotropium abgeleitet werden könne. Es entspreche etablierten Standards der evidenzbasierten Medizin, dass vergleichende Aussagen aufgrund von Ergebnissen einer klinischen Studie voraussetzen, dass für die jeweiligen Vergleichsinterventionen in der Studie identische Bedingungen herrschten, was vorliegend hinsichtlich des Vergleichs der beiden Wirkstoffe nicht der Fall gewesen sei. Aus den aus den Anlagen AS 15-19 ersichtlichen Publikationen folge, dass ein doppeltverblindetes Studiendesign dem Standard entspreche und bei einem offenen Studiendesign erhebliches Verzerrungspotential bestehe. Darüber hinaus seien die im Verfügungsantrag benannten Aussagen selbst dann, wenn man die methodischen Mängel der INHANCE Studie außer Betracht lassen wollte, nicht zulässig. Wegen der Einzelheiten des Vortrags wird insoweit Bezug genommen auf die Ausführungen im Schriftsatz vom 11.01.2010, S.16 ff.

Auf dieser Grundlage haben die Antragstellerinnen nachfolgend die einstweilige Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 erwirkt, auf die verwiesen wird, und mit welcher der Antragsgegnerin unter Androhung der gesetzlichen Ordnungsmittel

verboten wurde,

geschäftlich handelnd das Arzneimittel Onbrez® Breezhaler® (Wirkstoff: Indacaterol) entsprechend dem als Anlage I beigefügten Werbefolder unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie mit dem Arzneimittel Spiriva® und/oder dem Wirkstoff Tiotropium hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit werbend zu vergleichen wie folgt:

- 1. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Fogarty C et al. Eur. Respir. J. 2009; 34 (Suppl. 53): P2025 (Abstract)) mit einer Überlegenheit hinsichtlich des Trough-FEV₁-Werts von 150 µg Indacaterol gegenüber Tiotropium 18 µg nach 12 Wochen zu werben (Seite 2 der Anlage I);*

und/oder

2. mit der Aussage „Indacaterol verbessert die Lungenfunktion stärker als Tiotropium 18 µg...“ zu werben (Seite 2 der Anlage I);

und/oder

3. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Fogarty C et al. Eur. Respir. J. 2009; 34 (Suppl. 53): P2025 (Abstract)) mit einer Überlegenheit hinsichtlich eines schnelleren Wirkeintritts (Differenz 5 Minuten nach Inhalation 60 ml) und/oder mit einer deutlich stärkeren FEV₁-Verbesserung nach 5 Minuten von Indacaterol 150 µg gegenüber Tiotropium 18 µg zu werben (Seite 3 der Anlage I);

und/oder

4. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Mahler DA et al. Eur. Respir. J. 2009; 34 (Suppl. 53): E4360 (Abstract)) mit der Aussage „Effektive Symptomkontrolle mit reduzierter Dyspnoe“ zu werben (Seite 6 der Anlage I);

und/oder

5. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Löt-vall J. et al. Eur. Respir. J. 2009; 34 (Suppl. 53): P2029 (Abstract)) mit der Aussage „Effektive Symptomkontrolle mit ... verbesserter Belastbarkeit und Reduktion der Bedarfsmedikation“ zu werben (Seite 6 der Anlage I);

und/oder

6. unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Yor-gancioglu A et al. Eur. Respir. 2009; 34 (Suppl. 53): P2028 (Abstract)) mit der Aussage „Verbesserung der Lebensqualität“ zu werben (Seite 6

der Anlage I);

und/oder

7. *unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie (Worth H et al. Eur. Respir. J. 2009; 34 (Suppl. 53): P2030 (Abstract)) mit der Nebeneinanderstellung oder der vergleichenden Gegenüberstellung des Nebenwirkungsprofils von Indacaterol und Tiotropium in dieser Studie zu werben (Seite 4 der Anlage I).*

Die dem Beschluss beigefügten Anlagen I und II entsprechen den Anlagen AS 6 sowie dem Werbefolder im Original (Anlage AG 1).

Mit ihrem hiergegen gerichteten Widerspruch trägt die Antragsgegnerin vor, dass die angegriffenen Aussagen in dem Werbemittel wettbewerbsrechtlich nicht zu beanstanden seien, da sie wissenschaftlich hinreichend abgesichert seien. Die INHANCE Studie sei eine nach allen wissenschaftlichen und regulatorischen Vorgaben durchgeführte klinische Studie. Dies gelte sowohl für die Studie insgesamt als auch für den Tiotropium-Arm dieser Studie. Die INHANCE-Studie sei als Schlüsselstudie für die Zulassung von „Onbrez“ konzipiert und von den Zulassungsbehörden aller an der Studie beteiligten Länder positiv votiert worden. Als zentraler Bestandteil der bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) eingereichten Zulassungsunterlagen hätten die Ergebnisse aus der INHANCE-Studie maßgeblich zur europaweiten Zulassung von Onbrez Breezhaler beigetragen. Die INHANCE-Studie sei von vornherein auf den integrierten Vergleich von Indacaterol und Tiotropium angelegt gewesen. Der Vergleich von Indacaterol und Tiotropium sei zweifelsfrei konfirmatorischer (d.h. bestätigender) Natur, wie sich u.a. aus der eidesstattlichen Versicherung von Prof. Dr. med. Worth ergebe (Anlage AG3).

Die Ergebnisse der INHANCE-Studie zu Indacaterol und Tiotropium könnten auch nicht unter Hinweis darauf in Abrede gestellt werden, dass im Tiotropium-Arm eine Verblindung nicht erfolgt sei. Die Darstellung der Antragstellerinnen, wonach wissenschaftlich valide Studienergebnisse stets zwingend eine vollständige Verblindung voraussetzen würden, sei unzutreffend. Ein solches Erfordernis ergebe sich auch weder aus den von den Antragstellerinnen angeführten Veröffentlichungen noch den von ihnen bemühten Urteilen. Einen wissenschaftlichen oder rechtlichen Regelsatz, wonach Studien stets voll verblindet sein müssten, um valide Ergebnisse zu generieren, gebe es nicht.

Tatsächlich sei nach aktuellen wissenschaftlichen Standards eine Verblindung keineswegs in jedem Einzelfall zwingend erforderlich, um zu wissenschaftlich validen und belastbaren Studienergebnissen zu gelangen.

Dies gelte namentlich dann, wenn - wie hier - zwei Wirkstoffe miteinander verglichen werden (also gerade nicht der Vergleich gegenüber verblindetem Placebo in Rede stehe), die betreffende wissenschaftliche Studie allen Anforderungen an kontrollierte klinische Studien der höchsten Evidenzklasse entspreche und denkbare Verzerrungen zudem durch eine multi-zentrische Durchführung, zentrale Randomisierung und die Erhebung objektiver Zielparameter minimiert würden.

Die von den Antragstellerinnen für ihre gegenteilige Behauptung angeführten Entscheidungen des Hanseatischen Oberlandesgerichts formulierten gerade keinen solchen allgemeinen Regelsatz und befassten sich allesamt mit Fallkonstellationen, die der hier vorliegenden in keiner Weise vergleichbar seien. Wegen der Einzelheiten des diesbezüglichen Vortrags wird auf die Ausführungen der Antragsgegnerin im Schriftsatz vom 11.03.2010, S.7 f. Bezug genommen.

Alle in der GOLD-Leitlinie (Anlage AG 4) für den Evidenzgrad A aufgestellten Anforderungen seien im Falle der INHANCE -Studie erfüllt, und zwar auch in Bezug auf den Tiotropium-Studienarm.

Festzustellen sei des Weiteren, dass es überhaupt keinen Anhaltspunkt dafür gebe, dass die nicht erfolgte Verblindung des Tiotropium-Arms der INHANCE-Studie zu irgendeiner Verzerrung der Studienergebnisse geführt habe, geschweige denn zu einer solchen zum Nachteil des Arzneimittels der Antragstellerinnen. Eine solche Verzerrung liege auch nicht vor.

Hinsichtlich aller Parameter, die objektiv erhoben worden seien - bei denen es sich also nicht um subjektive, patientenberichtete Bewertungen handele -, ergebe sich dies bereits daraus, dass eine solche Erhebung von subjektiven Bewertungen gerade unabhängig sei. So sei etwa der FEV₁-Wert zur Bestimmung der Lungenfunktion ausschließlich objektiv, so dass Verzerrungen ausschieden.

Die wissenschaftliche Qualität der Ergebnisse der INHANCE-Studie werde schließlich auch dadurch bestätigt, dass diese von der EMA als zuständiger Zulassungsbehörde überprüft, der Zulassung zugrunde gelegt und in den verbindlich vorgegebenen Text der Fachinformation mit aufgenommen worden seien - und zwar gerade auch hinsichtlich des Vergleichs von Indacaterol und Tiotropium:

In der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC = Summary of Product Characteristics) zu Onbrez Breezhaler (Anlage AS 5) seien unter Punkt 5 die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels dargestellt, insbesondere die von der Zulassungsbehörde im Zulassungsverfahren geprüften und aufgrund entsprechender klinischer Studien als erwiesen angesehenen Wirkungen, die unter der Überschrift „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ dargestellt seien.

Die von der Zulassungsbehörde als erwiesen angesehenen Arzneimittelwirkungen entsprechen in weiten Teilen den von den Antragstellerinnen angegriffenen Werbeaussagen, die insofern kaum über die Fachinformation hinausgehen. Sie umfassten zudem gerade auch den von den Antragstellerinnen zur Unrecht als „nicht gesichert“ beanstandeten Vergleich von Onbrez (Indacaterol) mit Tiotropium (also Spiriva).

Mit ihrem ergänzenden Vorbringen zu einzelnen beanstandeten Aussagen können die Antragstellerinnen ebenfalls nicht durchdringen. Wegen der Einzelheiten wird auf die Ausführungen der Antragsgegnerin im Schriftsatz vom 11.03.2010, S.14 ff. Bezug genommen.

Die Antragsgegnerin beantragt,

die einstweilige Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 unter Zurückweisung des hierauf gerichteten Antrags aufzuheben.

Die Antragstellerinnen beantragen,

die einstweilige Verfügung zu bestätigen,

deren Bestand sie verteidigen.

Sie tragen ergänzend vor, dass die Zulassungsentscheidung nicht auf dem offenen Vergleich von beiden Indacaterol-Dosierungen mit Tiotropium basiert habe. Das von der Antragsgegnerin als Anlage AG 5 überreichte Dokument sei entgegen dem auf den ersten Blick entstehenden Eindruck nicht der EPAR der EMA, sondern nur die Fachinformation in anderer grafischer Gestaltung (Summary of Product Characteristics = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels = Fachinformation).

Die Fachinformation sei nicht eine Kurzfassung des EPAR. Der EPAR sei die Darstellung und Bewertung der wesentlichen Studienergebnisse und der wesentlichen Merkmale des Arzneimittels aus Sicht der EMA. Mit dem EPAR werde die Zulassungsentscheidung der Öffentlichkeit erläutert. Der Wortlaut des EPAR stamme von der EMA und gebe folglich deren Auffassung sowie den Diskussionsstand unmittelbarer wieder als die Fachinformation, die die auf der Grundlage eines Entwurfs des Zulassungsinhabers erstellt werde. Für den Text des EPAR stehe also die EMA ein, während der Text der Fachinformation vom Zulassungsinhaber vorgeschlagen werde und von der EMA beanstandet werden könne.

Der European Public Assessment Report (EPAR), ersichtlich aus der Anlage AS 20, befasse sich mit keinem Wort mit dem Vergleich zwischen Indacaterol und Tiotropium, sondern ausschließlich mit dem Vergleich gegenüber Placebo.

Der EPAR schweige also (und zwar beredt) in Bezug auf vergleichende Aussagen zwischen Indacaterol und Tiotropium.

Eine Verblindung des Tiotropium-Arms sei vorliegend auch nicht ausnahmsweise entbehrlich gewesen. Auch bei dem Lungenfunktionswert - FEV₁-Wert – bestehe erhebliches Verzerrungspotential, da es sich nicht um einen rein objektiven Parameter handele, wie etwa aus den in den Anlagen AS 21-23 ersichtlichen Publikationen folge.

Zur Darstellung des weiteren Sach- und Streitstandes wird auf die zwischen den Parteien gewechselten und zur Akte gereichten Schriftsätze nebst Anlagen und das Protokoll der mündlichen Verhandlung vom 08.04.2010 verwiesen.

Entscheidungsgründe

I.

Die einstweilige Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 ist zu bestätigen. Sie erweist sich auch unter Berücksichtigung des ergänzenden Vorbringens der Parteien im Widerspruchsverfahren als rechtmäßig. Die inkriminierten Aussagen der Antragsgegnerin in dem streitgegenständlichen Werbemittel verstoßen gegen § 3 HWG. Der Unterlassungsanspruch der Antragstellerin basiert auf §§ 4 Nr. 11, 8 Abs. 1 UWG. Bei den inkriminierten Aussagen handelt es sich um vergleichende Werbung zwischen den Wirkstoffen Indacaterol und Tiotropium in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit, wobei die Antragsgegnerin die Aussagen jeweils unter Bezugnahme auf die INHANCE- Studie trifft (1.). Diese werblichen Äußerungen werden durch die jeweils in Bezug genommene INHANCE-Studie wissenschaftlich nicht hinreichend belegt und sind deshalb irreführend (2.). Die für den Erlass der einstweiligen Verfügung erforderliche Dringlichkeit wird gemäß § 12 Abs.2 UWG vermutet.

1. Die inkriminierten Aussagen in dem streitgegenständlichen Werbefolder stellen aus Sicht der angesprochenen Fachkreise eine vergleichende Werbung zwischen dem Wirkstoff Tiotropium (Spiriva) und Indacaterol (Onbrez Breezhaler) in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit dar. In den aus Ziffer I. 1., 2., 3. und 7. des Tenors der einstweiligen Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 ersichtlichen Werbeaussagen wird der Wirkstoff Tiotropium des Arzneimittels der Antragstellerinnen selbst als Vergleichsmaßstab genannt, so dass es sich bei diesen Aussagen zweifellos um einen Vergleich der beiden Wirkstoffe und damit zugleich der dahinter stehenden Arzneimittel der Parteien handelt. In den aus dem Tenor zu 1., 2., 3. ersichtlichen Werbeaussagen berührt sich die Antragsgegnerin jeweils unter Bezugnahme auf die INHANCE-Studie einer Überlegenheit des Wirkstoffs ihres Arzneimittels, namentlich Indacaterol, im Hinblick auf die Wirksamkeit gegenüber demjenigen der Antragstellerinnen, nämlich Tiotropium. Durch die vergleichende Gegenüberstellung der beobachteten Nebenwirkungen von Indacaterol und Tiotropium – Tenor zu 7. der einstweiligen Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 – wird bei dem angesprochenen Fachkreise der Eindruck erweckt, die in Bezug genommene INHANCE- Studie habe wissenschaftlich valide ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil beider Wirkstoffe ergeben.

Aber auch bei den aus Ziffer I. 4., 5., 6. des Tenors der einstweiligen Verfügung der Kammer vom 13.01.2010 ersichtlichen Werbeaussagen, nämlich „Effektive Symptomkontrolle mit reduzierter Dyspnoe“, „Effektive Symptomkontrolle mit ... verbesserter Belastbarkeit und Reduktion der Bedarfsmedikation“ sowie „Verbesserung der Lebensqua-

lität“, jeweils in der konkreten Verletzungsform, wird aus Sicht der angesprochenen Fachkreise ein Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen Indacaterol und Tiotropium und damit zwischen den dahinter stehenden Arzneimitteln der Parteien vorgenommen - wissenschaftlich gestützt jeweils auf die in Bezug genommen INHANCE-Studie. Schon die Verwendung des Komparativs im Rahmen der streitgegenständlichen Aussagen suggeriert einen Fremdvergleich, wobei aus Sicht der angesprochenen Fachkreise zunächst nicht erkennbar ist, ob sich die angepriesene Verbesserung gegenüber Placebo oder gegenüber Konkurrenzprodukten gezeigt haben soll. Anders als auf der ersten Innenseite des Werbefolders (zweiter Satz von unten) erfolgt keine Klarstellung, das sich der Vergleich etwa nur auf Placebo beziehen sollte. Aus dem Inhalt der zur Begründung der streitgegenständlichen Werbeaussagen aufgeführten Fußnoten wird indes deutlich, dass sich die vergleichenden Werbeaussagen auch auf den Wirkstoff des Konkurrenzprodukts, Tiotropium, beziehen sollen. Denn die dort in Bezug genommenen Studientitel stellen klar, dass diese Vergleichsstudien jeweils auch einen Vergleich mit Tiotropium umfassten.

Nach Ansicht der Kammer wird ein erheblicher Anteil der angesprochenen Fachkreise den Inhalt der Fußnoten zur Kenntnis nehmen, zumal die Verwendung des Komparativs im Rahmen der streitgegenständlichen Werbeaussagen die Frage aufwirft und das Interesse des Lesers weckt, in Vergleich zu was eine Verbesserung erzielt wurde. Nach Ansicht der Kammer wird daher ein nicht unerheblicher Anteil der angesprochenen Fachkreise annehmen, dass die in Bezug genommene INHANCE-Studie die mit den streitgegenständlichen Werbeaussagen angepriesene Verbesserung auch gegenüber dem Wirkstoff des Konkurrenzprodukt – Tiotropium – wissenschaftlich valide belegt. Hierfür spricht zudem, dass in dem Werbefolder davor bereits diese Wirkstoffe miteinander verglichen wurden, so dass die Erwartungserhaltung der angesprochenen Fachkreise dahin geht, dass auch diese streitgegenständlichen Werbeaussagen einen Vergleich zwischen den beiden Konkurrenzprodukten herstellen soll.

2. Die streitgegenständlichen werblichen Äußerungen werden durch die in Bezug genommene INHANCE-Studie wissenschaftlich nicht hinreichend belegt und sind daher irreführend.
 - a) Die angegriffene Werbung betrifft ein Arzneimittel, so dass die strengen Voraussetzungen der gesundheitsbezogenen Werbung anzuwenden sind. Danach sind besonders strenge Anforderungen an die Richtigkeit, Eindeutigkeit und Klarheit der Aussagen zu stellen, da mit irreführenden gesundheitsbezogenen Werbeangaben erhebli-

che Gefahren für das hohe Schutzgut der Gesundheit des Einzelnen sowie der Bevölkerung verbunden sein können (BGH GRUR 2002, 182, 185 – Das Beste jeden Morgen m. w. N.; OLG Hamburg, GRUR-RR 2002, 173, 174 f. – pur; OLG Hamburg, GRUR-RR 2001, 84, 87 – Handzahnbürste; Doepner, HWG, 2. Aufl. 2000, § 3 Rn. 22).

Werbende Anpreisungen auf diesem Gebiet sind deshalb grundsätzlich nur dann zulässig, wenn sie gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis entsprechen (BGH GRUR 1971, 153, 155 – Tampax; Köhler/Bornkamm, UWG, 28. Aufl. 2010, § 5 Rn. 4.183). Eine Werbung verbietet sich dementsprechend, wenn der Werbende die wissenschaftliche Absicherung seiner Aussage nicht dartun kann (BGH GRUR 1991, 848, 849 – Rheumalind II; OLG Hamburg GRUR-RR 2004, 88). Irreführend ist in diesem Fall nicht die Unrichtigkeit der Werbeaussage, sondern der Umstand, dass sie jeder Grundlage entbehrt (OLG Hamburg NJOZ 2003, 2783). Wird eine Aussage auf eine wissenschaftliche Studie gestützt, die diese Aussage nicht trägt, so liegt eine Irreführung nicht in der (etwaigen) Falschheit der Aussage, sondern bereits darin, dass die werbend in Bezug genommene Studie die Aussage nicht in der behaupteten Weise bestätigt.

- b) Ausgehend von diesen Grundsätzen sind die streitgegenständlichen Werbeaussagen irreführend i. S. d. §§ 5 UWG, 3 HWG, da sie einer hinreichend wissenschaftlichen Absicherung entbehren. Die jeweils zum Beleg der einzelnen werblichen Äußerungen angeführte INHANCE-Studie ist nicht geeignet, diese Aussagen wissenschaftlich zu stützen.

Die angesprochenen Fachkreise werden die streitigen Werbeaussagen, wonach die INHANCE-Studie eine überlegene Wirksamkeit bzw. eine vergleichbare Sicherheit von Indacaterol gegenüber Tiotropium belegt habe, wie bereits dargelegt, dahingehend verstehen, dass es sich um eine wissenschaftlich gesicherte Erkenntnis handelt und zwar in dem Sinne, dass die Ergebnisse der INHANCE-Studie im Einklang mit den anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin ermittelt wurden (vgl. OLG Hamburg, Urteil vom 10.08.2006, 3 U 30/06, Rn.34 nach juris).

Gemessen an diesen Grundsätzen sind die streitgegenständlichen vergleichenden Werbeaussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Indacaterol und Tiotropium unter Berufung auf die INHANCE Studie unzulässig, weil die von der Antragsgegnerin als wissenschaftlicher Beleg herangezogene INHANCE-Studie die mit ihr verbundenen vergleichenden Werbeaussagen nicht rechtfertigt.

Die INHANCE-Studie erfüllt nicht die Anforderungen an evidenzbasierte vergleichende Werbeaussagen.

Die in Bezug genommen INHANCE-Studie hat die Wirkstoffe Indacaterol und Tiotropium unter gänzlich unterschiedlichen Studienbedingungen getestet, so dass die streitgegenständlichen vergleichenden Werbeaussagen auf diese Studie im Ergebnis nicht gestützt werden können. Die Untersuchung von Indacaterol erfolgte doppelblind und placebokontrolliert. Demgegenüber wurde der Tiotropium-Arm unverblindet und ohne Placebo-Kontrolle getestet. Der Wirkstoff Tiotropium wurde offen im Spiriva HandiHaler verabreicht. Durch dieses offene, nicht verblindete Studiendesign wird nach Ansicht der Kammer ein deutliches „Verzerrungspotential“ (Bias) generiert, insbesondere für die verwendeten subjektiven Studienendpunkte.

Die aus den Anlagen AS 15, 16 und 18 ersichtlichen Publikationen der EMA belegen, dass es sich bei der sog. Doppelverblindung um eines der wichtigsten Studiendesign-Techniken zur Vermeidung von Verzerrungen des Ergebnisses von klinischen Studien handelt. Gestützt wird diese Einschätzung durch die aus der Anlage AS 17 ersichtliche Veröffentlichung der FDA, die dort auf S.22 ausführt, dass offene klinische Studien, bei denen Patienten und Prüfer wissen, welcher Therapie der Patient zugeteilt sei, selten geeignet seien, Werbeaussagen zu unterstützen, die auf Patientenberichteten Endpunkten beruhen.

Auch die folgenden Entscheidungen des Hanseatischen Oberlandesgerichts und anderer Gerichte sprechen dafür, dass es sich bei der Doppelverblindung um eine regelmäßig unerlässliche Studientechnik handelt, um wissenschaftlich valide Erkenntnisse zu gewinnen (OLG Hamburg, Urteil vom 10. August 2006, 3 U 30/06; Magazindienst 2007, 336 ff; OLG Hamburg, Urteil vom 21.9.2006, 3 U 214/05; OLG Hamburg, Urteil vom 28. September 2006, Aktenzeichen 3 U 259/05, vgl. auch OLG Frankfurt, Urte. v. 12. Jan. 2006, Az. 6 U 241/04, Priorin-Kapseln, BeckRS 2006 03996; OLG Düsseldorf, Urteil vom 24.11.2009, I-20 U 194/08, 20 U 194/08, LG Hamburg, Urteil vom 21.04.2009, 312 O 136/09, nach juris).

Der Einwand der Antragsgegnerin im vorliegenden Fall sei eine Verblindung des Tiotropium-Arms nicht erforderlich gewesen, greift nicht durch. Insbesondere handelt es sich nach Auffassung der Kammer bei keinem der in den streitgegenständlichen Werbeaussagen in Bezug genommenen Parameter um rein objektive Messwerte, bei denen eine Verzerrung des Studienergebnisses durch die fehlende Verblindung des Tiotropium-Studienarms von vornherein ausgeschlossen sei.

Bei den aus dem Tenor zu 4-7 ersichtlichen Werbeaussagen liegt dies auf der Hand, da es sich um stark subjektiv geprägte Studienergebnisse handelt.

Aber auch bei dem Lungenfunktionswert FEV₁ handelt es sich nach Ansicht der Kammer – entgegen der Auffassung der Antragsgegnerin - nicht um einen rein objektiven Parameter, der etwa mit einer Temperaturmessung verglichen werden könne. Die Antragstellerin hat unter Vorlage der aus den Anlagen AS 21-23 ersichtlichen Veröffentlichungen glaubhaft gemacht, dass es sich bei dem Lungenfunktionswert um einen Wert handelt, bei dem die Messung stark von der Mitarbeit des Patienten und der Anleitung des Untersuchers sowie die Interaktion zwischen beiden abhängt. Insoweit besteht nach Auffassung der Kammer auch diesbezüglich ein erhebliches Verzerrungspotential.

Die Antragsgegnerin kann sich auch nicht mit Erfolg darauf berufen, die EMA selbst als zuständige Zulassungsbehörde habe durch die Aufnahme einer der streitgegenständlichen Aussagen in die Fachinformation des Onbrez Breezhaler, namentlich der Aussage: „Beide Dosierungen bewirkten einen Anstieg von 40 bis 50 ml gegenüber offen verabreichtem Tiotropium 18 Mikrogramm einmal täglich (150 Mikrogramm, $p=0,004$; 300 Mikrogramm, $p=0,01$)“ (Anlage AST 5, Punkt 5.1 sowie Anlage AG 5, Punkt 5.1) zum Ausdruck gebracht, dass die streitgegenständlichen vergleichenden Werbeaussagen zwischen Indacaterol und Tiotropium wissenschaftlich valide festgestellt seien.

Nach Auffassung der Kammer handelt es sich bei der aus der Anlage AG 5 überreichten Dokument insbesondere nicht um den EPAR (European Public Assessment Report) der EMA, sondern um die Fachinformation in anderer grafischer Darstellung. Vielmehr handelt es sich bei dem aus der Anlage AST 20 ersichtlichen Dokument um den EPAR der EMA, wie sich schon aus der Überschrift des Dokumentes ergibt.

Aus dem Umstand aber, dass sich der oben wiedergegebene Satz in der Fachinformation befindet, kann nicht geschlossen werden, dass die EMA als Zulassungsbehörde diese Aussage ausdrücklich auf ihre Konformität hin untersucht habe (vgl. LG Hamburg, Beschluss vom 28. Januar 2010, 327 O 40/10; vgl. auch BGH GRUR 2008, S. 1014 - Amlodipin). Die Fachinformation stellt nicht eine Kurzfassung des EPAR dar, sondern es handelt sich um zwei unterschiedliche Dokumente mit unterschiedlicher Entstehungsgeschichte, unterschiedlichem Verfasser und unterschiedlicher Zielsetzung. Der EPAR ist die Darstellung und Bewertung der wesentlichen Studienergebnisse und der wesentlichen Merkmale des Arzneimittels aus Sicht der EMA. Mit dem

EPAR wird die Zulassungsentscheidung der Öffentlichkeit erläutert. Der Wortlaut des EPAR stammt von der EMA und gibt folglich deren Auffassung sowie den Diskussionsstand unmittelbarer wieder als die Fachinformation, die die auf der Grundlage eines Entwurfs des Zulassungsinhabers erstellt wird. Für den Text des EPAR steht also die EMA ein, während der Text der Fachinformation vom Zulassungsinhaber vorgeschlagen wird und von der EMA beanstandet werden kann. Folglich ist nach Ansicht der Kammer im vorliegenden Verfahren der EPAR gegenüber der Fachinformation das aussagekräftigere und wichtigere Dokument.

In dem aus der Anlage AST 20 ersichtlichen EPAR trifft die EMA indes keine vergleichenden Aussagen zu den Wirkstoffen Indacaterol und Tiotropium, aus den geschlossen werden könnte, dass die EMA die INHANCE- Studie auch in Bezug auf den Vergleich zwischen diesen beiden Wirkstoffen für wissenschaftlich valide hält.

Nach alledem kann offen bleiben, ob die weiteren Einwände der Antragstellerin gegen die einzelnen Werbeaussagen durchgreifend sind.

II.

Die Kostenentscheidung basiert auf § 91 Abs. 1 ZPO.

Dr. Söchtig

Rühle

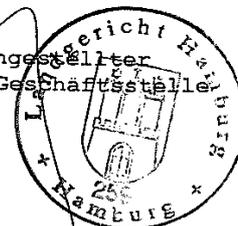
Perels

VRiLG Perels befindet sich im Urlaub und ist daher gehindert zu unterschreiben.

Dr. Söchtig

Ausgefertigt

Rueß, Justizfachangestellter
als Urkundsbeamter der Geschäftsstelle



Anhang 2:

Informationsbeschaffung für die Metaanalyse zur Vergleichbarkeit der langwirksamen Betaagonisten untereinander

Es wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach relevanten Studien in der Datenbank MEDLINE durchgeführt und dafür die Suchoberfläche PUBMED der U.S. National Library of Medicine genutzt. Gesucht wurden randomisierte kontrollierte Studien an COPD-Patienten, in denen als Intervention ein langwirksamer Betaagonist geprüft wurde.

Die angewandte Suchstrategie wird in Tabelle 1 angegeben:

Tabelle 1:

#	Searches
1	COPD[Title/Abstract]
2	Chronic obstructive pulmonary disease [Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	Beta-2 agonist[Title/Abstract]
5	Beta(2) agonist [Title/Abstract]
6	β(2) agonist[Title/Abstract]
7	β-2 agonist[Title/Abstract]
8	β-2 adrenoceptor agonist[Title/Abstract]
9	β(2) adrenoceptor agonist[Title/Abstract]
10	β-2 adrenergic agonist[Title/Abstract]
11	β(2) adrenergic agonist[Title/Abstract]
12	(((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11
13	Salmeterol[Title/Abstract]
14	Serevent[Title/Abstract]
15	89365-50-4[EC/RN Number]
16	((#13) OR #14) OR #15
17	Formoterol[Title/Abstract]
18	Foradil[Title/Abstract]
19	73573-87-2[EC/RN Number]
20	((#17) OR #18) OR #19
21	Indacaterol[Title/Abstract]
22	Onbrez[Title/Abstract]
23	(#21) OR #22
24	(#3) AND #12
25	(#3) AND #16
26	(#3) AND #20
27	(#3) AND #23
28	((#24) OR #25) OR #26) OR #27
29	(#28) AND randomized controlled trial[Publication Type]

Diese Recherche (durchgeführt am 23.11.2011) ergab 305 Treffer. Zusätzliche bibliographische Recherchen wurden über die Suchoberfläche OVID in der

Literaturdatenbank EMBASE sowie in den EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (4th Quarter 2011) durchgeführt (am 25.11.2011). Die dabei angewandten Suchstrategien sind nachfolgend in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt:

Tabelle 2:

#	EMBASE – Searches
1	(salmeterol xinafoate/ct or salmeterol/ct) and randomized controlled trial/ and chronic obstructive lung disease/ and disease exacerbation/
2	(formoterol fumarate/ct or formoterol/ct) and randomized controlled trial/ and chronic obstructive lung disease/ and disease exacerbation/
3	indacaterol/ct and randomized controlled trial/ and chronic obstructive lung disease/ and disease exacerbation/

Tabelle 3:

#	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials – Searches
1	(Serevent or salmeterol) and random\$.pt. and Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ and exacerbation\$
2	Formoterol and random\$.pt. and Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ and exacerbation\$
3	Indacaterol and random\$.pt. and Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ and exacerbation\$

Hierbei wurden 8 weitere Publikationen identifiziert, die im Rahmen der ersten bibliographischen Recherche in MEDLINE nicht aufgefunden worden waren. Somit ergaben sich insgesamt 313 zu screenende potenziell relevante Dokumente zum Thema. Diese wurden anhand der folgenden Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) einer detaillierten Prüfung unterzogen:

Tabelle 4:

Einschlusskriterium	Zahl der ausgeschlossenen Dokumente
E1 Patientenpopulation mit COPD	Nicht E1: 14
E2 Intervention: Monotherapie mit Salmeterol, Formoterol oder Indacaterol als Dauertherapie in zugelassener Dosierung	Nicht E2: 104
E3 Vergleichsintervention: Monotherapie mit einem anderen langwirksamen Betaagonisten, Tiotropium oder Placebo	Nicht E3: 43
E4 Studiendauer mindestens 6 Monate	Nicht E4: 97
E5 Endpunkt Exazerbationen berichtet	Nicht E5: 3
E6 randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht E6: 3
E7 Vollpublikation mit zumindest Abstract in englischer Sprache	Nicht E7: 1

Somit verletzten 265 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss. Deren Zitate finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes am Ende dieses Anhangs. Es verblieben 48 Publikationen zu 19 relevanten Studien.

In fünf Studien wurde ein langwirksamer Betaagonist mit Tiotropium verglichen. Es handelt sich um die drei bereits im Vorbericht zur Nutzenbewertung von Tiotropium bei COPD gewürdigten Studien 205.130, 205.137, 205.389 (POET-COPD®), CQAB149B2335s (INHANCE) sowie FOR258F2402. Weitere Studien mit einem Direktvergleich von Tiotropium mit einem langwirksamen Betaagonisten sind somit seit Abschluss der Informationsbeschaffung durch das IQWiG am 13.04.2010 nicht hinzugekommen.

In zwei Studien wurde ein langwirksamer Betaagonist mit einem anderen langwirksamen Betaagonisten verglichen. Es handelt sich um die Studien INVOLVE (NCT00393458), in der Indacaterol in zwei Dosierungen (300 µg bzw. 600 µg 1x täglich) mit Formoterol (12 µg 2x täglich) verglichen wurde, sowie INLIGHT-2 (NCT00567996), in der Indacaterol in der Standarddosierung (150 µg 1x täglich) mit Salmeterol (50 µg 2x täglich) verglichen wurde. Aus der INVOLVE-Studie ist nur die Dosierung von 300 µg 1x täglich relevant für die vorliegende Nutzenbewertung, weil die höhere Dosierung von 600 µg 1x täglich nicht zugelassen ist.

Die identifizierten Studien und die jeweils relevanten Informationsquellen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Studienpool zur Metaanalyse langwirksamer Betaagonisten versus Placebo mit Subgruppen nach Wirkstoff

Studie	Relevante Unterlagen Publikation	Zusätzliche Datenquelle	Bemerkung
Vergleich Indacaterol versus Placebo			
NCT00393458 (INVOLVE)	Dahl 2010 [1]		Berücksichtigung der 1x300µg Indacaterol Dosis in Sensitivitätsanalyse
NCT00463567 (INHANCE)	Donohue 2010 [2]		Berücksichtigung der 1x300µg Indacaterol Dosis in Sensitivitätsanalyse
NCT00567996 (INLIGHT-2)	Kornmann 2011 [3]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	
Vergleich Salmeterol versus Placebo			
Chapman 2002	Chapman 2002 [4]		
205.130	Donohue 2002 [5] Donohue 2003 [6] Brusasco 2003 [7] Hodder 2007 [8]	Studienbericht Boehringer Ingelheim	
205.137	Brusasco 2003 [7] Hodder 2007 [8]	Studienbericht Boehringer Ingelheim	
SFCA3006	Mahler 2002 [9] Hanania 2005 [10]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
TRISTAN	Calverley 2003 [11] Steurer-Stey 2003 [12] Hackam 2003 [13] Vestbo 2004 [14] Vestbo 2005 [15] Keene 2007 [16]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
SFCA3007	Hanania 2003 [17] Hanania 2005 [10]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
SMS40026	Stockley 2006 [18]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
NCT00268216 (TORCH)	Calverley 2007 [19] Vestbo 2004 [20] Corhay 2007 [21] McGarvey 2007 [22] Nitschmann 2007 [23] Weitz 2007 [24] Celli 2008 [25] D'Urzo 2008 [26] Crim 2009 [27] Ferguson 2009 [28] Jenkins 2009 [29] Keene 2009 [30] Sacchetta 2009 [31] Vestbo 2009 [32] Briggs 2010 [33] Calverley 2010 [34] Drummond 2010 [35] Celli 2011 [36] Jones 2011 [37]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
NCT00567996 (INLIGHT-2)	Kornmann 2011 [3]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	

Tabelle 5: Studienpool zur Metaanalyse langwirksamer Betaagonisten versus Placebo mit Subgruppen nach Wirkstoff (Fortsetzung)

Studie	Relevante Unterlagen Publikation	Zusätzliche Datenquelle	Bemerkung
Vergleich Formoterol versus Placebo			
Rossi 2002	Rossi 2002 [38]		Berücksichtigung der 2x24µg Formoterol Dosis in Sensitivitätsanalyse
NCT00134979	Vogelmeier 2008 [39]		
NCT00393458 (INVOLVE)	Dahl 2010 [1]		
Calverley 2003	Calverley 2003 [40] Lofdahl 2004 [41]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
Szafranski 2003	Szafranski 2003 [42]	Baker Metaanalyse 2009 [48]	
Campbell 2005	Campbell 2005 [43]		Keine Berücksichtigung des Studienarms mit Formoterol als Bedarfstherapie
NCT00206167	Rennard 2009 [44] Celli 2011 [45]	Wang Metaanalyse 2011 [47]1	
NCT00206154	Tashkin 2008 [46] Celli 2011 [45]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	

Tabelle 6: Studienpool zum Direktvergleich von langwirksamen Betaagonisten

Studie	Relevante Unterlagen Publikation	Zusätzliche Datenquelle	Bemerkung
Vergleich Indacaterol versus Salmeterol			
NCT00567996 (INLIGHT-2)	Kornmann 2011[3]	Wang Metaanalyse 2011 [47]	
Vergleich Indacaterol versus Formoterol			
NCT00393458 (INVOLVE)	Dahl 2010 [1]		Berücksichtigung der 1x300µg Indacaterol Dosis

Zu manchen der Studien konnten die gesuchten Informationen für den Endpunkt „Patienten mit mindestens einer Exazerbation“ aus den aufgefundenen Publikationen nicht entnommen werden. In diesem Fall wurde auf die in der Metaanalyse von Wang et al. (2011)⁴⁷ bzw. in der Mixed-Treatment-Comparison Metaanalyse von Baker et al. (2009)⁴⁸ angegebenen Werte zurückgegriffen, die z.T. durch direkte Anfragen bei Studienleitern und Arzneimittelherstellern ermittelt worden waren.

Literaturverzeichnis

1. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-479
2. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-162
3. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-279
4. Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, Dhillon DP, Faurschou P, Goldstein RS, Kuipers AF; International study group. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J* 2002; 9: 178-185
5. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L A. 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55
6. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1014-1020
7. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399-404. Erratum in: *Thorax* 2005; 60: 105
8. Hodder R, Kesten S, Menjoge S, Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *Embase International Journal of COPD* 2007; 2: 157-167
9. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091
10. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, Emmett A, Horstman D, Knobil K. The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 19-22
11. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C; TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456
12. Steurer-Stey C. Inhalative beta 2-Agonisten oder Kortikosteroide als Einzelmedikation im Vergleich zu einer Kombinationstherapie bei COPD-Patienten. *Praxis (Bern 1994)* 2003; 92: 1324-1325
13. Hackam DG. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease: Combination or component therapy? *CMAJ* 2003; 168: 1296-1297
14. Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA, Calverley P, Pauwels R, Jones P; TRISTAN Study Group. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1045-1050
15. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P; TRISTAN study group. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 301-304

16. Keene ON, Jones MR, Lane PW, Anderson J. Analysis of exacerbation rates in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: example from the TRISTAN study. *Pharm Stat* 2007; 6: 89-97
17. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, Shah T. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-843
18. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006; 61: 122-128
19. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789
20. Vestbo J; TORCH Study Group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24: 206-210
21. Corhay JL, Louis R. Clinical study of the month: the TORCH study (TOWARDS a Revolution in COPD Health). *Rev Med Liege* 2007; 62: 230-234
22. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411-415
23. Nitschmann S, Schultze-Werninghaus G. Impact of COPD therapy on patient survival: the TORCH Study (TOWARDS a Revolution in COPD Health). *Internist* 2007; 48: 1450-1452
24. Weitz B. Combination treatment of COPD does not lower the mortality. *Embase Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007; 132: 651
25. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PM. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-338
26. D'Urzo AD The "Towards a Revolution in COPD Health" study: Comparing treatment strategies. *Embase Canadian Family Physician* 2008; 54: 740-741
27. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641-647
28. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J, Celli B. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136: 1456-1465
29. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Yates JC, Willits LR, Vestbo J. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59
30. Keene ON, Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW. Methods for therapeutic trials in COPD: lessons from the TORCH trial. *Eur Respir J* 2009; 34: 1018-1023
31. Sacchetta A. Long term therapy and outcome of chronic obstructive pulmonary disease with or without co-morbidity: The TORCH study. *Embase Italian Journal of Medicine* 2008; 2: 11-15
32. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Knobil K, Willits LR, Yates JC, Jones PW. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939-943
33. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley PM, Jones PW, Vestbo J; TOWARDS a Revolution in COPD Health (TORCH) investigators. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010; 35: 532-539

34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Crim C, Willits LR, Yates JC, Vestbo J; TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-725
35. Drummond MB, Wise RA, John M, Zvarich MT, McGarvey LP. Accuracy of death certificates in COPD: analysis from the TORCH trial. *COPD* 2010; 7: 179-185
36. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PM, Yates JC, Anderson JA, Willits LR, Wise RA; Investigators of the TORCH Study. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 317-322
37. Jones PW, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Ferguson GT, Jenkins C, Yates JC, Vestbo J, Spencer MD; TORCH investigators. Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011; 12: 71
38. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, Della Cioppa G; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-1069
39. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med.* 2008; 102: 1511-1520
40. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-919. Erratum in: *Eur Respir J* 2004; 24: 1075
41. Löfdahl C-G, Ericsson A, Svensson K, Andreasson E. Cost effectiveness of budesonide/formoterol in a single inhaler for COPD compared with each monocomponent used alone. *Embase Pharmacoeconomics* 2005; 23: 365-375
42. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81. Erratum in: *Eur Respir J* 2003; 21: 912
43. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, Tornling G, Nihlén U, Bengtsson T, Rabe KF. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1511-1520
44. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 549-565
45. Celli BR, Tashkin DP, Rennard SI, McElhattan J, Martin UJ. Bronchodilator responsiveness and onset of effect with budesonide/formoterol pMDI in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1176-1188
46. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, Goldman M. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68: 1975-2000
47. Wang J, Nie B, Xiong W, and Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2011; doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01285.x
48. Baker WL, Baker EL, and Coleman CI. Pharmacologic Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 891-905

Ausgeschlossene Studien und Ausschlussgrund:

E1 (Population)

1. Chopra N, Williams M, Rimmer M, Kahl L, Jenkins M; SMO30006 and SMO30007 International Study Teams. Salmeterol HFA is as effective as salmeterol CFC in children and adults with persistent asthma. *Respir Med* 2005;99 Suppl A: S1-S10
2. Corda L, Bertella E, La Piana GE, Boni E, Redolfi S, Tantucci C. Inhaled corticosteroids as additional treatment in alpha-1-antitrypsin-deficiency-related COPD. *Respiration* 2008; 76: 61-68
3. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R, Fabbri LM, Aisanov Z, Cameron R, Owen R, Higgins M. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy* 2008; 63: 103-111
4. Lu S, Liu N, Dass SB, Reiss TF, Knorr BA. Randomized, placebo-controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir Med* 2009; 103: 342-347
5. Morice AH, Hochmuth L, Ekelund J, Thorén A, Puterman AS. Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 32-39
6. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1874-1883
7. Nishi K, Fujimura M, Myou S, Ooka T, Sakamoto S, Saitou M, Kasahara K, Matsuda T. Comparison of the bronchodilator activities of oxitropium bromide, fenoterol, and their combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Clin Auton Res* 1993; 3: 41-44
8. Overbeek SE, Kerstjens HA, Bogaard JM, Mulder PG, Postma DS. Is delayed introduction of inhaled corticosteroids harmful in patients with obstructive airways disease (asthma and COPD)? The Dutch CNSLD Study Group. The Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Groups. *Chest* 1996; 110: 35-41
9. Pearlman DS, Greos L, LaForce C, Orevillo CJ, Owen R, Higgins M. Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 90-95
10. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Craig T, Denlinger L, Engle LL, DiMango EA, Fahy JV, Israel E, Jarjour N, Kazani SD, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Lugogo N, Martin RJ, Meyers DA, Ramsdell J, Sorkness CA, Sutherland ER, Szeffler SJ, Wasserman SI, Walter MJ, Wechsler ME, Chinchilli VM, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-1726
11. Rasche K, Duchna HW, Orth M, Bauer TT, Lauer J, Podbregar D, Schultze-Werninghaus G. Zur Wirkung von Salmeterol bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom. *Pneumologie*. 1998; 52: 11-13
12. Rutten-van Mülken MP, Van Doorslaer EK, Jansen MC, Kerstjens HA, Rutten FF. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 975-982
13. Schermer TR, Albers JM, Verblact HW, Costongs RJ, Westers P. Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD. *Fam Pract* 2007; 24: 181-188
14. Veale D, Cooper BG, Griffiths CJ, Corris PA, Gibson GJ. The effect of controlled-release salbutamol on sleep and nocturnal oxygenation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1994; 88: 121-124

E2 (Prüfintervention)

1. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, Fitzgerald M, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, McIvor A, Balter M, O'Donnell D. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir J* 2004; 11: 581-585
2. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, Hernandez P, Rivington R, Road J, Hoffstein V, Hodder R, Marciniuk D, McCormack D, Fox G, Cox G, Prins HB, Ford G, Bleskie D, Doucette S, Mayers I, Chapman K, Zamel N, FitzGerald M; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-555
3. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Leimer I, Kesten S. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir Med* 2009; 103: 1415-1420
4. Akamatsu K, Yamagata T, Takahashi T, Miura K, Maeda S, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal beta(2)-agonist. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 701-707
5. Andò F, Ruggeri P, Girbino G, Cazzola M. Tiotropium and salmeterol/fluticasone combination do not cause oxygen desaturation in COPD. *Respir Med* 2008; 102: 815-818
6. Balkissoon R, Make B. A double-blind crossover study comparing the safety and efficacy of three weeks of Flu/Sal 250/50 bid plus albuterol 180 ug prn q4 hours to Flu/Sal 250/50 bid plus albuterol/Ipratropium bromide 2 puffs prn q4 hours in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2008; 5: 221-227
7. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, Johnson M, Thomson NC, Jeffery PK; SCO30005 Study Group. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-743
8. Bateman ED, van Dyk M, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 20-25
9. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, Boorsma M, Bondesson E, Koëter GH, Kauffman HF, van Oosterhout AJ, Kerstjens HA. Anti-inflammatory effects of combined budesonide/formoterol in COPD exacerbations. *COPD* 2008; 5: 282-290
10. Beier J, Chanez P, Martinot JB, Schreurs AJ, Tkáčová R, Bao W, Jack D, Higgins M. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 740-749
11. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-975
12. Bernstein JA, Liu N, Knorr BA, Smugar SS, Hanley WD, Reiss TF, Greenberg S. MK-0633, a potent 5-lipoxygenase inhibitor, in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011; 105: 392-401
13. Blosser SA, Maxwell SL, Reeves-Hoche MK, Localio AR, Zwillich CW. Is an anticholinergic agent superior to a beta 2-agonist in improving dyspnea and exercise limitation in COPD? *Chest* 1995; 108: 730-735
14. Braun SR, Levy SF. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. *Am J Med* 1991; 91: 28S-32S
15. Brown RA, Allegra L, Matera MG, Page CP, Cazzola M. Additional clinical benefit of enoxaparin in COPD patients receiving salmeterol and fluticasone propionate in combination. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 419-424
16. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, Wedzicha JA; Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE)

- Investigators. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-512
17. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, D'Amato M. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 556-561
 18. Cazzola M, Matera GM. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007; 101: 957-962
 19. Cazzola M, Matera MG, D'Amato M, Noschese P, Califano C, Di Perna F, Terzano C, D'Amato G. Long-acting beta2-agonists in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Clinical Drug Investigation* 2002; 22: 369-376
 20. Cazzola M, Noschese P, Centanni S, Santus P, Di Marco F, Spicuzza L, Di Maria GU. Salmeterol/fluticasone propionate in a Single Inhaler Device versus theophylline+fluticasone propionate in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 141-145
 21. Cazzola M, Noschese P, Di Perna F. Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 59-63
 22. Cazzola M, Santus P, Di Marco F, Boveri B, Castagna F, Carlucci P, Matera MG, Centanni S. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol + fluticasone and formoterol + budesonide in patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 453-457
 23. Celik P, Sakar A, Havlucu Y, Yuksel H, Turkdogan P, Yorgancioglu A. Short-term effects of montelukast in stable patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2005; 99: 444-450
 24. Colice GL. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 100: 11S-18S
 25. Cook D, Guyatt G, Wong E, Goldstein R, Bedard M, Austin P, Ramsdale H, Jaeschke R, Sears M. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 85-90
 26. Dalby C, Polanowski T, Larsson T, Borgström L, Edsbäcker S, Harrison TW. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2009; 10: 104
 27. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; 124: 844-849
 28. de Jong JW, Koëter GH, van der Mark TW, Postma DS. Effects of cessation of terbutaline treatment on airway obstruction and responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 684-688
 29. Donohue JF, Kalberg C, Emmett A, Merchant K, Knobil K. A short-term comparison of fluticasone propionate/salmeterol with ipratropium bromide/albuterol for the treatment of COPD. *Treat Respir Med* 2004; 3: 173-181
 30. Dransfield MT, Cockcroft JR, Townsend RR, Coxson HO, Sharma SS, Rubin DB, Emmett AH, Cicale MJ, Crater GD, Martinez FJ. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on arterial stiffness in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1322-1330
 31. Fang LZ, Liang X, Zhang JQ, Liu L, Fu WP, Zhao ZH, Dai LM. [Combination of inhaled salmeterol/fluticasone and tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31: 811-814
 32. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care--the SPiRiva Usual CarE (SPRUCE) study. *Respir Res* 2007; 8: 45
 33. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 100: 30S-39S
 34. Gigliotti F, Gurrieri G, Duranti R, Gorini M, Scano G. Effects of intravenous broxaterol on respiratory drive and neuromuscular coupling in COPD patients. *Eur Respir J* 1993; 6: 371-377

35. Goldkorn A, Diotto P, Burgess C, Weatherall M, Holt S, Beasley R, Siebers R. The pulmonary and extra-pulmonary effects of high-dose formoterol in COPD: a comparison with salbutamol. *Respirology* 2004; 9: 102-108
36. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Lloyd J, Dilworth JP. Mucociliary clearance in COPD can be increased by both a D2/beta2 and a standard beta2 agonists. *Respir Med* 2005; 99: 145-151
37. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, McMurray JJ. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 684-690
38. Heimer D, Brami JL, Liberman D, Bark H. Comparison of a B2 adrenergic agonist and an anticholinergic agent given by sequential inhalation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 307-310
39. Hiller FC, Alderfer V, Goldman M. Long-term use of Viozan (sibenaedet HCl) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a 1-year study. *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S45-S52
40. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011; 16: 95-101
41. Ibsen TB, Svendsen UG. [The significance of incorrect spray technic on the consumption of terbutaline in patients with chronic obstructive lung disease]. *Ugeskr Laeger* 1990; 152: 1375-1378
42. Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K; Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD (BAREC) Study Group. Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104: 267-274
43. Ind PW, Laitinen L, Laursen L, Wenzel S, Wouters E, Deamer L, Nystrom P. Early clinical investigation of Viozan (sibenaedet HCl), a novel D2 dopamine receptor, beta2-adrenoceptor agonist for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease symptoms. *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S9-S21
44. Iversen ET, Eiken PA, Nielsen LM, Laursen LC, Maltbaek N, Tønnesen FV, Rasmussen FV. [Theophylline treatment of irreversible, chronic obstructive pulmonary disease]. *Ugeskr Laeger* 1994; 156: 5696-5699.
45. Iversen ET, Sørensen T, Heckscher T, Jensen JI. Effect of terbutaline on exercise capacity and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 1999; 177: 263-271
46. Kaplan A. Effects of tiotropium combined with either salmeterol or salmeterol/fluticasone in moderate to severe COPD. *Primary Care Respiratory Journal* 2007; 16: 258-260
47. Karpel JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99: 871-876
48. Karpel JP, Kotch A, Zinny M, Pesin J, Alleyne W. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta-agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994; 105: 1089-1094
49. Keene ON, Jones MR, Lane PW, Anderson J. Analysis of exacerbation rates in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: example from the TRISTAN study. *Pharm Stat* 2007; 6: 89-97
50. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koëter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49: 1109-1115
51. Kerstjens HA, Brand PL, Quanjer PH, van der Bruggen-Bogaarts BA, Koëter GH, Postma DS. Variability of bronchodilator response and effects of inhaled corticosteroid treatment in obstructive airways disease. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1993; 48: 722-729
52. Kuleci S, Hanta I, Kocabas A, Canacankatan N. The effect of different treatment modalities on oxidative stress in COPD. *Adv Ther* 2008; 25: 710-717

53. Kurashima K, Hara K, Yoneda K, Kanauchi T, Kagiya N, Tokunaga D, Takayanagi N, Ubukata M, Sugita Y. Changes in lung function and health status in patients with COPD treated with tiotropium or salmeterol plus fluticasone. *Respirology* 2009; 14: 239-244
54. Laursen LC, Lindqvist A, Hepburn T, Lloyd J, Perrett J, Sanders N, Rocchiccioli K. The role of the novel D2/beta2-agonist, Viozan (sibenadet HCl), in the treatment of symptoms of chronic obstructive pulmonary disease: results of a large-scale clinical investigation. *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S23-S33
55. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007; 12: 732-739
56. Make B, Hanania NA, ZuWallack R, Kalberg C, Emmett A, Brown CP, Knobil K. The efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium/albuterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27: 531-542
57. Malerba M, Boni E, Romagnoni G, Filippi B, Politi A, Giustina A, Tantucci C, Grassi V. Effects of beta 2-agonists during cardiopulmonary exercise test in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49: 389-393
58. Malliotakis P, Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients: a prospective clinical study. *Respir Med* 2007; 101: 300-307
59. Man GC, Champman KR, Ali SH, Darke AC. Sleep quality and nocturnal respiratory function with once-daily theophylline (Uniphyll) and inhaled salbutamol in patients with COPD. *Chest* 1996; 110: 648-653
60. Mendes ES, Campos MA, Wanner A. Airway blood flow reactivity in healthy smokers and in ex-smokers with or without COPD. *Chest* 2006; 129: 893-898
61. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834-837
62. Morrison JF, Jones PC, Muers MF. Assessing physiological benefit from domiciliary nebulized bronchodilators in severe airflow limitation. *Eur Respir J* 1992; 5: 424-429
63. Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effect of inspiratory flow rate on beta2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 42-46
64. Murdoch RD, Cowley H, Kelly J, Higgins R, Webber D. Cilomilast (Ariflo) does not potentiate the cardiovascular effects of inhaled salbutamol. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 521-527
65. Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, Aaron SD, Sullivan SD, Vandemheen KL, Jones PW, Fitzgerald JM. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax* 2008; 63: 962-967
66. Nava S, Crotti P, Gurrieri G, Fracchia C, Rampulla C. Effect of a beta 2-agonist (broxaterol) on respiratory muscle strength and endurance in patients with COPD with irreversible airway obstruction. *Chest* 1992; 101: 133-140
67. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Izumi T. Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled beta 2-agonist in the treatment of stable COPD? *Chest* 1993; 104: 179-184
68. Panettieri RA Jr, MacIntyre N, Sims M, Kerwin E, Fogarty C, Noonan M, Claus R, Andrews WT. Comparison of the efficacy and safety of arformoterol 15 microg twice daily and arformoterol 30 microg once daily in COPD: a single-dose, multicenter, randomized, modified-blind, two-way crossover study. *Clin Ther* 2009; 31: 1716-1723
69. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O, Persson T, Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 1-11

70. Pasqua F, Biscione G, Crigna G, Auciello L, Cazzola M. Combining triple therapy and pulmonary rehabilitation in patients with advanced COPD: a pilot study. *Respir Med* 2010; 104: 412-417
71. Peng DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 778-784
72. Pillet O, Manier G, Castaing Y. Anticholinergic versus beta 2-agonist on gas exchange in COPD: a comparative study in 15 patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 3-8
73. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008; 134: 255-262
74. Regiane Resqueti V, Gorostiza A, Gáldiz JB, López de Santa María E, Casan Clarà P, Güell Rous R. [Benefits of a home-based pulmonary rehabilitation program for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 599-604
75. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, Kornmann O, Perry S, Jack D, Owen R, Higgins M. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008; 102: 1033-1044
76. Santus P, Centanni S, Verga M, Di Marco F, Matera MG, Cazzola M. Comparison of the acute effect of tiotropium versus a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir Med* 2006; 100: 1277-1281
77. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381-390
78. Seider N, Abinader EG, Oliven A. Cardiac arrhythmias after inhaled bronchodilators in patients with COPD and ischemic heart disease. *Chest* 1993; 104: 1070-1074
79. Shivaram U, Cash ME, Mateo F, Shim C. Effects of high-dose ipratropium bromide and oral aminophylline on spirometry and exercise tolerance in COPD. *Respir Med* 1997; 91: 327-334
80. Shrestha M, O'Brien T, Haddox R, Gourlay HS, Reed G. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide to beta-agonist therapy. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1206-1209
81. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 592-598
82. Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, Owen KA, Waller RF, Khandelwahl S, Maki K, Rohail T, D'Alfonso N. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 496-500
83. Smith BJ, Appleton SL, Veale AJ, McElroy HJ, Veljkovic D, Saccoia L. Eformoterol n-of-1 trials in chronic obstructive pulmonary disease poorly reversible to salbutamol. *Chron Respir Dis* 2004; 1: 63-69
84. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekström T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11
85. Stolz D, Pollak V, Chhajed PN, Gysin C, Pflimlin E, Tamm M. A randomized, placebo-controlled trial of bronchodilators for bronchoscopy in patients with COPD. *Chest* 2007; 131: 765-772
86. Suruda T, Nakamura H, Kobayashi H, Uetani K, Nishio M, Higashimoto Y, Funasako M, Ohata M. [Effects of aerosol oxitropium bromide and fenoterol on maximal exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease and their correlation with air flow during exercise and with parameters of maximal exercise]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 1089-1095
87. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary

- function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today* 2010; 40: 923-930
88. Suzuki S, Watanuki Y, Yoshiike Y, Okubo T. Effects of fenoterol on ventilatory response to hypercapnia and hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 125-129
 89. Tang YJ, Wang K, Yuan T, Qiu T, Xiao J, Yi Q, Feng YL. Salmeterol/fluticasone treatment reduces circulating C-reactive protein level in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1652-1657
 90. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, Huang H, Goodwin E, Schaefer K, Hanrahan JP, Andrews WT. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir Med* 2009; 103: 516-524
 91. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, Tomlinson L, Rinehart M, Denis-Mize K. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir Med* 2008; 102: 479-487
 92. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. *Chest* 2005; 127: 818-824
 93. Vecchiet L, Pieralisi G, Ambrosi L, Di Lorenzo L, Cantini L. Inhaled beclomethasone dipropionate administered through a new spacer device: a controlled clinical study. *Adv Ther* 1996; 13: 335-346
 94. Wanner A, Campos MA, Mendes E. Airway blood flow reactivity in smokers. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 126-129
 95. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26
 96. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995; 108: 1568-1571
 97. Weiner P, Weiner M, Rabner M, Waizman J, Magadle R, Zamir D. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med* 1999; 245: 83-89
 98. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-750
 99. Wesseling G, Mostert R, Wouters EF. A comparison of the effects of anticholinergic and beta 2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992; 101: 166-173
 100. Williamson PA, Short PM, Clearie KL, Vaidyanathan S, Fardon TC, Howaniec LJ, Lipworth BJ. Paradoxical trough effects of triple therapy with budesonide/formoterol and tiotropium bromide on pulmonary function outcomes in COPD. *Chest* 2010; 138: 595-604
 101. Yang CT, Lin HC, Lin MC, Wang CH, Lee CH, Kuo HP. Effect of beta 2-adrenoceptor agonists on plasma potassium and cardiopulmonary responses on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 341-345
 102. Yang SC, Wu MC. The response pattern of patients with chronic airway obstruction to bronchodilators. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 88: 700-706
 103. Zhang X, Waterman LA, Ward J, Baird JC, Mahler DA. Advantages of endurance treadmill walking compared with cycling to assess bronchodilator therapy. *Chest* 2010; 137: 1354-1361
 104. Zheng JP, Yang L, Wu YM, Chen P, Wen ZG, Huang WJ, Shi Y, Wang CZ, Huang SG, Sun TY, Wang GF, Xiong SD, Zhong NS. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 1756-1763

E3 (Vergleichsintervention)

1. Akkoca Yildiz O, Onen ZP, Demir G, Eriş Gülbay B, Saryal S, Karabiyikoğlu G. Is there any difference between effects of ipratropium bromide and formoterol on exercise capacity in moderate COPD patients? *Tuberk Toraks* 2006; 54: 105-113
2. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, Knobil K, O'Dell D, Kalberg C, Crater G. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009; 6: 320-329
3. Ayers ML, Mejia R, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Effectiveness of salmeterol versus ipratropium bromide on exertional dyspnoea in COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 1132-1137
4. Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, Varoli G, Papi A, Brusasco V. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010; 104: 1858-1868
5. Cazzola M, Califano C, Di Perna F, D'Amato M, Terzano C, Matera MG, D'Amato G, Marsico SA. Acute effects of higher than customary doses of salmeterol and salbutamol in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2002; 96: 790-795
6. Cazzola M, Centanni S, Boveri B, Di Marco F, Santus P, Matera MG, Allegra L. Comparison of the bronchodilating effect of salmeterol and zafirlukast in combination with that of their use as single treatments in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2001; 68: 452-459
7. Cazzola M, Centanni S, Regorda C, di Marco F, di Perna F, Carlucci P, Boveri B, Santus P. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 41-45
8. Cazzola M, D'Amato M, Califano C, Di Perna F, Calderaro E, Matera MG, D'Amato G. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered-dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 2002; 24: 595-604
9. Cazzola M, Di Lorenzo G, Di Perna F, Calderaro F, Testi R, Centanni S. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* 2000; 118: 1576-1581
10. Cazzola M, Grella E, Matera MG, Mazzarella G, Marsico SA. Onset of action following formoterol Turbuhaler and salbutamol pMDI in reversible chronic airway obstruction. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 97-102
11. Cazzola M, Matera MG, D'Amato M, Califano C, Sanduzzi A, Vatrella A, D'Amato G. Bronchodilator response to formoterol Turbuhaler in patients with COPD under regular treatment with formoterol Turbuhaler. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 105-109
12. Cazzola M, Matera MG, Di Perna F, Calderaro F, Califano C, Vinciguerra A. A comparison of bronchodilating effects of salmeterol and oxitropium bromide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 354-357
13. Cazzola M, Pasqua F, Ferri L, Biscione G, Cardaci V, Matera MG. Rapid onset of bronchodilation with formoterol/beclomethasone Modulite and formoterol/budesonide Turbuhaler as compared to formoterol alone in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 118-122
14. Cazzola M, Santus P, Castagna F, Di Marco F, Terzano C, Matera MG, Centanni S. Addition of an extra dose of salmeterol Diskus to conventional dose of salmeterol Diskus in patients with COPD. *Respir Med* 2002; 96: 439-443
15. Cazzola M, Santus P, Di Marco F, Carlucci P, Mondoni M, Matera MG, Centanni S. Onset of action of formoterol/budesonide in single inhaler vs. formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 121-125
16. Cazzola M, Santus P, Matera MG, Carlucci P, Belloli E, Di Marco F, Centanni S. A single high dose of formoterol is as effective as the same dose administered in a cumulative manner in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2003; 97: 458-462

17. Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Matera MG. Early reversibility to salbutamol does not always predict bronchodilation after salmeterol in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 1012-1016
18. D'Agostino B, Polverino M, Cirino G, Lombardi A, Grassi B, Sullo N, Santoriello C, Polverino F, Orloff D, Matteis M, Rossi F. Exercise capacity and cytochrome oxidase activity in muscle mitochondria of COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 83-90
19. de Mey C, Nassr N, Lahu G. No relevant cardiac, pharmacokinetic or safety interactions between roflumilast and inhaled formoterol in healthy subjects: an open-label, randomised, actively controlled study. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11: 7
20. Di Lorenzo G, Morici G, Drago A, Pellitteri ME, Mansueto P, Melluso M, Norrito F, Squassante L, Fasolo A. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. SLMT02 Italian Study Group. *Clin Ther* 1998; 20: 1130-1148
21. Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, Campbell SC, Rinehart M, Denis-Mize K. Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 199-208
22. Donohue JF, Hanania NA, Sciarappa KA, Goodwin E, Grogan DR, Baumgartner RA, Hanrahan JP. Arformoterol and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a one year evaluation of safety and tolerance. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 37-48
23. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Rapatz G, Kottakis J; FOR-INT-03 Study Group. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119: 1347-1356
24. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695-703
25. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102: 1099-1108
26. Fukuchi Y, Nagai A, Seyama K, Nishimura M, Hirata K, Kubo K, Ichinose M, Aizawa H; Research Group TB. Clinical efficacy and safety of transdermal tulobuterol in the treatment of stable COPD: an open-label comparison with inhaled salmeterol. *Treat Respir Med* 2005; 4: 447-455
27. Gelb AF, Flynn Taylor C, Krishnan A, Fraser C, Shinar CM, Schein MJ, Osann K. Central and peripheral airway sites of nitric oxide gas exchange in COPD. *Chest* 2010; 137: 575-584
28. Hanania NA, Donohue JF, Nelson H, Sciarappa K, Goodwin E, Baumgartner RA, Hanrahan JP. The safety and efficacy of arformoterol and formoterol in COPD. *COPD* 2010; 7: 17-31
29. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-149
30. Kharidia J, Fogarty CM, Laforce CF, Maier G, Hsu R, Dunnington KM, Curry L, Baumgartner RA, Hanrahan JP. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study comparing arformoterol tartrate inhalation solution and racemic formoterol dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 657-662
31. Mansori F, Nemat Khorasani A, Boskabady MH, Boskabady M. The effect of inhaled salmeterol, alone and in combination with fluticasone propionate, on management of COPD patients. *Clin Respir J* 2010; 4: 241-247
32. Rizzato G. COPD: Immediate and sustained deterioration after withdrawal of fluticasone in patients under therapy with salmeterol + fluticasone. <BPCO: Danni immediati ed a lungo termine

- da sospensione del fluticasone nei pazienti in terapia con salmeterolo/fluticasone: Lo studio COSMIC.> Internista 2005; 13: 225-230
33. Rosenkranz B, Rouzier R, Kruse M, Dobson C, Ayre G, Horowitz A, Fitoussi S. Safety and tolerability of high-dose formoterol (via Aerolizer) and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006; 100: 666-672
 34. Sutherland ER, Brazinsky S, Feldman G, McGinty J, Tomlinson L, Denis-Mize K. Nebulized formoterol effect on bronchodilation and satisfaction in COPD patients compared to QID ipratropium/albuterol MDI. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 653-661
 35. Taccola M, Bancalari L, Ghignoni G, Paggiaro PL. Salmeterol versus slow-release theophylline in patients with reversible obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 302-306
 36. Tsagaraki V, Amfilochiou A, Markantonis SL. Evidence of tachyphylaxis associated with salmeterol treatment of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 415-421
 37. van den Broek KM, Wielders PL, Creemers JP, Smeenk FW. Efficacy of formoterol Turbuhaler in the emergency treatment of patients with obstructive airway diseases. *Respir Med* 2008; 102: 579-585
 38. Vollmer M, Schmidt EW, Ulmer WT. Responder und Non-Responder im Bronchodilatationstest? *Pneumologie* 1995; 49: 584-589
 39. Welte T, Metzenauer P, Hartmann U. Once versus twice daily formoterol via Novolizer for patients with moderate to severe COPD--a double-blind, randomised, controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 4-13
 40. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, Pasma HR, Hensing CA, Creutzberg EC; COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480-487
 41. Yamagata T, Hirano T, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Comparison of bronchodilatory properties of transdermal and inhaled long-acting beta 2-agonists. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 160-165
 42. Yildiz F, Basyigit I, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. Different bronchodilator combinations have similar effects on health status in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 101-106
 43. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661-1670

E4 (Studiendauer)

1. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, Malolepszy J, Ruffin R, Sybrecht GW. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19: 936-943
2. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B; INSURE Study Investigators. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 311-318
3. Baloira Villar A, Vilariño Pombo C. [Bronchodilator efficacy of combined salmeterol and tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 130-134
4. Baumgartner RA, Hanania NA, Calhoun WJ, Sahn SA, Sciarappa K, Hanrahan JP. Nebulized arformoterol in patients with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2007; 29: 261-278
5. Bauwens O, Ninane V, Van de Maele B, Firth R, Dong F, Owen R, Higgins M. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 463-470

6. Beier J, Beeh KM, Brookman L, Peachey G, Hmissi A, Pascoe S. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 492-496
7. Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF, Leclerc V, Le Gros V, Kottakis J, Bourdeix I. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Respir Med* 2001; 95: 817-821
8. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, Andreoni S, Neder JA. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1288-1296
9. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, Vessey SR, Faiferman I, Langley SJ, Singh D. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 244-252
10. Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 581-586
11. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-821
12. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 397-404
13. Broseghini C, Testi R, Polese G, Tosatto R, Rossi A. A comparison between inhaled salmeterol and theophylline in the short-term treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 103-108
14. Brouillard C, Pepin V, Milot J, Lacasse Y, Maltais F. Endurance shuttle walking test: responsiveness to salmeterol in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 579-584
15. Bourbeau J, Christodouloupoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938-943
16. Campbell SC, Criner GJ, Levine BE, Simon SJ, Smith JS, Orevillo CJ, Ziehm BA. Cardiac safety of formoterol 12 microg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 571-579
17. Cazzola M, Biscione GL, Pasqua F, Crigna G, Appodia M, Cardaci V, Ferri L. Use of 6-min and 12-min walking test for assessing the efficacy of formoterol in COPD. *Respir Med* 2008; 102: 1425-1430
18. Cazzola M, Calderaro F, Califano C, Di Pema F, Vinciguerra A, Donner CF, Matera MG. Oral bambuterol compared to inhaled salmeterol in patients with partially reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 829-833
19. Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, di Marco F, Matera MG. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1214-1221
20. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, Boveri B, Verga M, Matera MG, Centanni S. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 35-39
21. Cazzola M, Di Perna F, D'Amato M, Califano C, Matera MG, D'Amato G. Formoterol Turbuhaler for as-needed therapy in patients with mild acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2001; 95: 917-921
22. Cazzola M, Di Perna F, Noschese P, Vinciguerra A, Calderaro F, Girbino G, Matera MG. Effects of formoterol, salmeterol or oxitropium bromide on airway responses to salbutamol in COPD. *Eur Respir J* 1998; 11: 1337-1341

23. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, Matera MG. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411-415
24. Cazzola M, Mantero A, Santus P, Carlucci P, Mondoni M, Bosotti L, Centanni S. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 258-264
25. Cazzola M, Matera MG, Di Perna E, Califano C, D'Amato M, Mazzarella G. Influence of higher than conventional doses of oxitropium bromide on formoterol-induced bronchodilation in COPD. *Respir Med* 1999; 93: 909-911
26. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-362
27. Cazzola M, Noschese P, De Michele F, D'Amato G, Matera MG. Effect of formoterol/budesonide combination on arterial blood gases in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2006; 100: 212-217
28. Cazzola M, Noschese P, Salzillo A, De Giglio C, D'Amato G, Matera MG. Bronchodilator response to formoterol after regular tiotropium or to tiotropium after regular formoterol in COPD patients. *Respir Med* 2005; 99: 524-528
29. Cazzola M, Santangelo G, Piccolo A, Salzillo A, Matera MG, D'Amato G, Rossi F. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 1994; 7: 103-107
30. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999; 66: 434-439
31. Celli B, Halpin D, Hepburn R, Byrne N, Keating ET, Goldman M. Symptoms are an important outcome in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials: results of a 3-month comparative study using the Breathlessness, Cough and Sputum Scale (BCSS). *Respir Med* 2003; 97 Suppl A: S35-S43
32. Chhabra SK, Vijayan VK, Vasu T. Inhaled formoterol versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 97-102
33. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 44-49
34. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Della Cioppa G; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-784
35. Derom E, Strandgården K, Schelfhout V, Borgström L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1931-1941
36. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, Cazzola M, Centanni S. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 86-94
37. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med* 2006; 100: 1925-1932
38. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 11

39. Gross NJ, Kerwin E, Levine B, Kim KT, Denis-Mize K, Hamzavi M, Carpenter M, Rinehart M. Nebulized formoterol fumarate: Dose selection and pharmacokinetics. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 818-823
40. Gross NJ, Nelson HS, Lapidus RJ, Dunn L, Lynn L, Rinehart M, Denis-Mize K; Formoterol Study Group. Efficacy and safety of formoterol fumarate delivered by nebulization to COPD patients. *Respir Med* 2008; 102: 189-197
41. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ramage L, Ingram CG, Jenkins RJ, Winter JH, Dhillon DP. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1996; 51: 689-693
42. Gupta RK, Chhabra SK. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2002; 44: 165-172
43. Hanania NA, Boota A, Kerwin E, Tomlinson L, Denis-Mize K. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 1205-1216
44. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, Morganroth J. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 319-328
45. Hanrahan JP, Hanania NA, Calhoun WJ, Sahn SA, Sciarappa K, Baumgartner RA. Effect of nebulized arformoterol on airway function in COPD: results from two randomized trials. *COPD* 2008; 5: 25-34
46. Hosoe M, Woessner R, Matsushima S, Lawrence D, Kramer B. Efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol in Caucasian and Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of data from two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 247-255
47. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289
48. Jones PW, Wilson K, Sondhi S. Cost-effectiveness of salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an economic evaluation. *Respir Med* 2003; 97: 20-26
49. Kato M, Makita H, Uemura K, Fukuchi Y, Hosoe M, Emery C, Higgins M, Kramer B. Bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with COPD: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergol Int* 2010; 59: 285-293
50. Kaushik ML, Kashyap S, Bansal SK, Sharma A. Effectiveness of salmeterol in stable COPD. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1999; 41: 207-212
51. Khindri S, Sabo R, Harris S, Woessner R, Jennings S, Drollmann AF. Cardiac safety of indacaterol in healthy subjects: a randomized, multidose, placebo- and positive-controlled, parallel-group thorough QT study. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 31
52. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C; INSIST study group. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011; 105: 719-726
53. Kottakis J, Cioppa GD, Creemers J, Greefhorst L, Lecler V, Pistelli R, Overend T, Till D, Rapatz G, Le Gros V, Bouros D, Siafakas N. Faster onset of bronchodilation with formoterol than with salmeterol in patients with stable, moderate to severe COPD: results of a randomized, double-blind clinical study. *Can Respir J* 2002; 9: 107-115
54. Laforce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTEGRAL Study Investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 162-168
55. Liesker JJ, Van De Velde V, Meysman M, Vincken W, Wollmer P, Hansson L, Kerstjens HA, Qvint U, Pauwels RA. Effects of formoterol (Oxis Turbuhaler) and ipratropium on exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med* 2002; 96: 559-566

56. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 1103-1108
57. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, Higgins M, Kramer B; INPUT study investigators. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1869-1876
58. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965
59. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004; 59: 471-476
60. Matera MG, Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Calderaro F, Caputi M, Rossi F. A comparison of the bronchodilating effects of salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 267-271
61. Matera MG, Caputi M, Cazzola M. A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1996; 90: 497-499
62. Matera MG, Sanduzzi A, Ponticiello A, Vatrella A, Salzillo A, Cazzola M. An acute bronchodilator test with tiotropium or salmeterol does not allow a subdivision of patients according to responses. *Respiration* 2005; 72: 466-470
63. Meyer T, Reitmeir P, Brand P, Herpich C, Sommerer K, Schulze A, Scheuch G, Newman S. Effects of formoterol and tiotropium bromide on mucus clearance in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 900-906
64. Minakata Y, Iijima H, Takahashi T, Miura M, Ogawa H, Kimura K, Koga T, Kinoshita M, Tsuda T, Aizawa H, Ichinose M. Efficacy and safety of formoterol in Japanese patients with COPD. *Intern Med* 2008; 47: 217-223
65. Neder JA, Fuld JP, Overend T, Thirlwell J, Carter R, Stevenson R, Ward SA. Effects of formoterol on exercise tolerance in severely disabled patients with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 2056-2064
66. Nelson HS, Gross NJ, Levine B, Kerwin EM, Rinehart M, Denis-Mize K; Formoterol Study Group. Cardiac safety profile of nebulized formoterol in adults with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2007; 29: 2167-2178
67. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, Kramer B; INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1030-1036
68. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, Knobil K. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647-656
69. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86-94
70. Patakas D, Andreadis D, Mavrofridis E, Argyropoulou P. Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 1116-1121
71. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112: 336-340
72. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, Wisniewski M, Rickard K. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-1092

73. Richter K, Stenglein S, Mücke M, Sieder C, Schmidtman S, Harnest U, Weidinger G, Magnussen H. Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 2006; 73: 414-419
74. Rubin AS, Souza FJ, Hetzel JL, Moreira Jda S. [Immediate bronchodilator response to formoterol in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease]. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 373-379
75. Rutten-van Mólken M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999; 54: 995-1003
76. Ryan S, Doherty LS, Rock C, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 79: 475-481
77. Santus P, Centanni S, Morelli N, Di Marco F, Verga M, Cazzola M. Tiotropium is less likely to induce oxygen desaturation in stable COPD patients compared to long-acting beta2-agonists. *Respir Med* 2007; 101: 1798-1803
78. Sichletidis L, Kottakis J, Marcou S, Constantinidis TC, Antoniadis A. Bronchodilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 185-188
79. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, York E, Mainra RR, Ramesh W, Melenka LS, Wilde E, Cowie RL, Williams D, Gan WQ, Rousseau R; ABC (Advair, Biomarkers in COPD) Investigators. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1207-1214
80. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, York E, Mainra RR, Ramesh W, Melenka LS, Wilde E, Cowie RL, Williams D, Rousseau R; ABC (Advair, Biomarkers in COPD) Investigators. Can inhaled fluticasone alone or in combination with salmeterol reduce systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease? Study protocol for a randomized controlled trial [NCT00120978]. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 3
81. Sposato B, Franco C. Short term effect of a single dose of formoterol or tiotropium on the isolated nocturnal hypoxemia in stable COPD patients: a double blind randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 203-211
82. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6: 17-25
83. Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 147-152
84. Terzano C, Petroianni A, Conti V, Ceccarelli D, Graziani E, Sanduzzi A, D'Avelli S. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med* 2008; 102: 1701-1707
85. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50: 750-754
86. Ulrik CS. [The effect of salmeterol in the treatment of smokers with chronic obstructive lung disease]. *Ugeskr Laeger* 1996; 158: 3604-3607
87. Van de Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD* 2010; 7: 418-427
88. van der Vaart H, Postma DS, Grevink R, Roemer W, ten Hacken N. Bronchodilation improves endurance but not muscular efficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 229-235
89. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJ. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-222

90. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, Cornelissen PJ. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010; 104: 995-1004
91. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, Cornelissen PJ. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509-517
92. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, Overend T. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 1086-1091
93. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885
94. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTIME study investigators (INDacaterol & TIotropium: Measuring Efficacy). Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010; 11: 135
95. Wadbo M, Löfdahl CG, Larsson K, Skoogh BE, Tornling G, Arweström E, Bengtsson T, Ström K; Swedish Society of Respiratory Medicine. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1138-1146
96. Weiner P, Magadle R, Berar-Yanay N, Davidovich A, Weiner M. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. *Chest* 2000; 118: 672-678
97. Worth H, Förster K, Eriksson G, Nihlén U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1450-1459

E5 (Endpunkt)

1. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, Lawrence D. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 165-171
2. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 892-899
3. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, Vonk JM, Boezen HM, Ten Hacken NH, Sont JK, Rabe KF, Kerstjens HA, Hiemstra PS, Timens W, Postma DS, Sterk PJ; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 517-527

E6 (RCT)

1. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003; 123: 1817-1824
2. Reynolds NA, Perry CM, Keating GM. Budesonide/formoterol: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2004; 64: 431-441
3. Rutten-van Mölken MP, Oostenbrink JB, Miravitlles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 123-135

E7 (Sprache)

1. Vestbo J. [Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Ugeskr Laeger 2004; 166: 271-274 (dänisch)

1.6 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Dintsios, Charalabos-Markos

Stellungnahme zum Vorbericht A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“

Bezug nehmend auf dem am 02.11.2011 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinen Internetseiten veröffentlichten Vorbericht A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ nimmt der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e.V. wie folgt zu den weiter unten genannten methodischen Aspekten Stellung:

Im Vorbericht zu Tiotropiumbromid bei COPD (A05-18) wird ein geringerer Nutzen von Tiotropiumbromid gegenüber Indacaterol (Dosierung: 300 µg) im Hinblick auf das Symptom Atembeschwerden (gemessen über TDI), sowie gegenüber Indacaterol (Dossierung: 150 µg) zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen über SGRO) auf der Ebene eines Anhaltspunktes berichtet. Diese Aussagen beruhen auf der INHANCE- Studie (CQAB149B2335s).

Die INHANCE-Studie weist allerdings aufgrund ihres Studiendesigns Schwächen auf, die zu einem möglicherweise über das notwendige Ausmaß für eine Beleglage auf Ebene eines Anhaltspunktes hinausgehendes Verzerrungspotenzial führen. Dies gestaltet eine Herleitung für einen Zusatzschaden bzw. -nutzen problematisch, da in der genannten Studie sich die jeweiligen Interventionen in den betrachteten Studienarmen hinsichtlich ihrer Verblindung unterscheiden: Indacaterol und Placebo werden doppelblind verabreicht, Tiotropiumbromid dagegen für die Patienten unverblindet – erkennbar an der Applikationsapparatur.

Bei patientenberichteten Endpunkten – beide betrachteten Outcomes Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität stellen solche dar – ist das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung erhöht und die systematische Biasanfälligkeit bei unterschiedlicher Gruppenverblindung umso mehr gegeben. Somit ist durchaus davon auszugehen, dass Patienten unter offener Gabe von Tiotropium den Nutzen im Wissen auf eine bereits bekannte bzw. nicht innovative Intervention randomisiert worden zu sein, geringer bewerten. Patienten unter der verblindeten Studienmedikation können die Intervention nicht erkennen und haben evtl. eine andere Erwartungshaltung hinsichtlich der Therapieeffekte, die sich dementsprechend auf die betrachteten PROs auswirkt. Dies ist auch dem IQWiG bewusst, das in seinen Allgemeinen Methoden 4.0 (3.2.4; S. 43) offenen Studienvergleichen bei PROs eine zu hinterfragende Validität attestiert. Der Vergleich der beiden anderen Interventionen im Rahmen der INHANCE-Studie zu Tiotropium ist somit bestenfalls eher als hypothesengenerierend zu betrachten.

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 206 04-0
Telefax 030 206 04-222
www.vfa.de

Zur Untermauerung des Arguments hinsichtlich eines vorliegenden erhöhten studiendesignbedingten Verzerrungspotenzials und der damit verbundenen Problematik bei der Charakterisierung der verfügbaren Evidenz sei in der Literatur auf folgende Publikationen hingewiesen:

Seite 2/2

- (1) Wood et al. (2007) zeigen in ihrer Studie, dass unklare bzw. inadäquate Zuteilung zu unterschiedlichen Studienarmen sowie fehlende Verblindung oder Teilverblindung in Abhängigkeit von den jeweilig betrachteten Interventionen zu verzerrten Effektschätzern mit unterschiedlicher Biasausprägung führen können. Sie schlussfolgern, dass Ersteller von systematischen Reviews in solchen Fällen das Risiko eines Ergebnisbias routinemäßig untersuchen sollten und im Rahmen von Meta-Analysen nur solche Studien im Sinne einer Primäranalyse einschließen sollten, die ein geringeres Verzerrungsrisiko diesbezüglich aufweisen.
- (2) Wechsler et al. (2011) zeigen eindrucksvoll, dass die obigen Ausführungen umso mehr gelten, wenn es sich um die Betrachtung von PROs handelt, die aufgrund ihrer Natur ja subjektiv berichtet werden. Subjektive Endpunkte sind durch die Erwartungshaltung des Patienten besonders leicht beeinflussbar. In ihrer Studie haben Wechsler et al. Asthma-Patienten in einem multiplen Cross-over Design mit dem kurzwirksamen Bronchodilatator Salbutamol, mit einem Placebo-Inhalator, mit einer Schein-Akupunktur sowie ohne Intervention behandelt. Die Lungenfunktion war unter der aktiven Therapie mit dem Bronchodilatator signifikant besser als mit den drei übrigen Therapien. Im Gegensatz dazu gaben die Patienten – nach ihrem subjektiven Eindruck der Besserung befragt – vergleichbar gute Werte für alle Alternativen an, während in der Beobachtungsphase ohne aktive Intervention eine signifikant schlechtere Besserung berichtet wurde.

Berlin, den 30.11.2011

für den vfa

Dr. Ch.-Markos Dintsios
Senior Referent
Gesundheitsökonomie

vfa
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Tel.: 030 20604-355
Fax: 030 20604-409
c.dintsios@vfa.de
www.vfa.de