

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: A05-18 Version: 1.0

Stand: 25.10.2011

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 Dillenburger Str. 27 51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0 Fax: +49 221 35685-1 Berichte@iqwig.de www.iqwig.de

25.10.2011

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung "alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen" offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular "Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

25.10.2011

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (http://www.iqwig.de/), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit seinen Schreiben vom 22.02.2005 (Auftrag) und vom 25.08.2009 (Auftragskonkretisierung) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Tiotropiumbromid bei COPD beauftragt.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid im Vergleich zu einer Placebogabe oder anderen medikamentösen Therapieoptionen, einzeln oder in Kombination, und
- die vergleichende Nutzenbewertung der beiden Tiotropiumbromid-Anwendungsformen HandiHaler und Respimat,

jeweils für die inhalative Dauertherapie von Patienten mit COPD hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 13.04.2010. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht und es wurde bei den Herstellern des in Deutschland zugelassenen Tiotropiumbromid-Präparates (Spiriva), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Pfizer Deutschland GmbH, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Zudem wurden die Firmen Novartis Pharma GmbH und GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG um die Übermittlung von Studienberichten zu Untersuchungen gebeten, in denen deren Präparate als Komparator zu Tiotropiumbromid eingesetzt wurden.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien, nach Endpunkten und Therapievergleichen geordnet, beschrieben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 25 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Von diesen teils mehrarmigen Studien waren 20

25.10.2011

placebokontrolliert. In 8 Studien wurde Tiotropiumbromid (im Folgenden kurz als Tiotropium bezeichnet) jeweils mit einer aktiven Kontrolle verglichen, und zwar mit den Wirkstoffen Formoterol, Indacaterol, Ipratropium und Salmeterol. In 2 Studien wurde die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu einer Medikation (Formoterol beziehungsweise Salmeterol / Fluticason) mit dieser Medikation ohne Tiotropiumgabe verglichen. In keiner der Studien kamen beide Tiotropium-Inhalatoren zum Einsatz. Zum Respimat lagen 4 ausschließlich placebokontrollierte Studien vor, alle anderen Studien wurden mit dem HandiHaler durchgeführt.

Die wichtigsten Ergebnisse, die sich aus der Bewertung der 25 eingeschlossenen Studien ergaben, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Aus Gründen der Lesbarkeit wurde die Darstellung auf Endpunkte fokussiert, bei denen sich Effekte zeigten. Die Ergebnisse zu COPD-Einzelsymptomen werden separat in der nachfolgenden Tabelle 2 gelistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in der überwiegenden Zahl der Fälle niedrig (23 Studien). Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial teilweise als hoch bewertet, insbesondere aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

25.10.2011

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD

	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien: Gruppenunterschied [95 %-KI]							
Endpunkt / Inhalator	Endpunkt / Inhalator HandiHaler/Respimat HandiHaler							
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.	Tiotropium v	s. Indacaterol	Tiotropium vs.	Tiotropium		
	Placebo	Formoterol	150 µg	300 µg	Ipratropium	vs. Salmeterol ^a		
COPD-Symptome								
TDI mittlerer Focal Score zu Studienende ^b	0,93 [0,75; 1,0] p < 0,001 0,32 [0,26; 0,38] ^c		-0,13 [-0,58; 0,31] p = 0,550	-0,31 [-0,74; 0,13] p = 0,166	0,80 [0,31; 1,29] p = 0,001 0,34 [0,14; 0,53] ^c	heterogene Ergebnisse		
Responder ^d	1,61 [1,39; 1,89] p < 0,001		0,78 [0,56; 1,09] p = 0,141	0,60 [0,43; 0,83] p = 0,002				
Exazerbationen								
Patienten mit mindestens einer Exazerbation	0,77 [0,70; 0,83] ^d p < 0,001	$p = 0,443^{e}$	p = 0,532 ^e	p = 0,845°	0,73 [0,55; 0,97] ^f p = 0,032	$0,84 \\ [0,77; 0,92]^{d} \\ p < 0,001$		
Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen	0,81 [0,70; 0,93] ^d p = 0,003	p = 0,098 ^e	$p = 0.483^{e}$	p > 0,999°	$0,59 [0,31; 1,13]^d$ p = 0,109	0,75 [0,64; 0,88] ^d p < 0,001		

25.10.2011

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

		Ergebnis der Meta	-Analysen bzw. Einzelstu	dien: Gruppenunterschied	l [95 %-KI]	
Endpunkt / HandiHaler/Respimat HandiHale Inhalator						
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.	Tiotropium v	s. Indacaterol	Tiotropium vs.	Tiotropium
	Placebo	Formoterol	150 µg	300 µg	Ipratropium	vs. Salmeterol ^a
Gesundheitsbezoge	ne Lebensqualität					
SGRQ mittlerer Total Score ^g	-2,98 [-3,49; -2,47] p < 0,001 -0, 23 [-0,28; -0,19] ^c	1,0 [-1,6; 3,5] p = 0,450	2,3 [0,6; 4,1] p = 0,010	1,4 [-0,3; 3,2] p = 0,107	heterogene Ergebnisse	-1,44 [-3,23; 0,36] p = 0,117
Responder ^d	1,41 [1,28; 1,54] p < 0,001		0,66 [0,48; 0,90] p = 0,009	0,84 [0,62; 1,14] p = 0,258		heterogene Ergebnisse
SF-36 ^b mittlerer Summenscore "körperliche Gesundheit"	2,13 [1,50; 2,77] p < 0,001 0,33 [0,23; 0,43] ^c				1,63 [0,28; 2,98] p = 0,018 0,23 [0,04; 0,42] ^c	
mittlerer Summenscore "psychische Gesundheit"	0,61 [-0,15; 1,37] p = 0,117				heterogene Ergebnisse	

25.10.2011

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

		Ergebnis der Meta-An	alysen bzw. Einzelstu	dien: Gruppenuntersch	nied [95 %-KI]		
Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat	HandiHaler					
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.	Tiotropium v	s. Indacaterol	Tiotropium vs.	Tiotropium	
	Placebo	Formoterol	150 μg	300 μg	Ipratropium	vs. Salmeterol ^a	
Todesfälle							
Gesamtmortalität	6- bis 12-Monats- Studien: $0,002 [-0,002; 0,005]^h$ p = 0,413 2- und 4^i -Jahresstudie: $p > 0,05^j$	kein Todesfall in beiden Gruppen	p = 0,584 ^e	$p = 0.170^{e}$	1,23 [0,30; 5,08] ^d p = 0,777	$0.81 [0.59;$ $1.11]^{d}$ $p = 0.193$	
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse ¹ Ex- Raucher	4 ⁱ -Jahresstudie: 0,82 [0,71; 0,95] ^j p = 0,009					0,65 [0,41; 1,04]	
Raucher	$1,08 [0,86; 1,36]^{j}$ $p = 0,527$					1,03 [0,64; 1,66]	

25.10.2011

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien: Gruppenunterschied [95 %-KI]								
Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat	iHaler/Respimat HandiHaler							
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.	Tiotropium v	s. Indacaterol	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.			
	Placebo	Formoterol	150 μg	300 μg	Ipratropium	Salmeterol ^a			
Unerwünschte A	Arzneimittelwirkungen								
Patienten mit mindestens einem SUE	$0.98 [0.89; 1.08]^{d}$ $p = 0.671$	$p = 0,774^{e}$	$p = 0,943^{e}$	$p = 0.853^{e}$	heterogene Ergebnisse	$0,86 [0,76;0,97]^d p = 0,014^k$			
Studienabbruch wegen UE	6- bis 12-Monats- Studien: heterogene Ergebnisse	p = 0,268 ^e	p = 0,053°	p = 0,289 ^e	0,77 [0,44; 1,37] ^d p = 0,379	heterogene Ergebnisse, aber eindeutige			
	2- und 4-Jahresstudie: $p < 0.05^{j, k}$ zugunsten von Tiotropium					Ergebnisrichtung zugunsten von Tiotropium ^k			
Patienten mit mindestens einem UE	0,98 [0,91; 1,06] ^d p = 0,683	$p = 0.790^{e}$	p = 0,899 ^e	$p = 0,639^{e}$	$0,88 [0,48; 1,61]^{d}$ $p = 0,681$	heterogene Ergebnisse			

25.10.2011

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

Fett gedrucktes Ergebnis: Ergebnis ergibt Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg. Leere Zellen: keine Daten vorhanden.

- a: Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von 100 µg/Tag (siehe Diskussion, Abschnitt 6.2.2).
- b: Mittelwertdifferenz, positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.
- c: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 beziehungsweise oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.
- d: Odds Ratio.
- e: Gruppenunterschied nicht berechnet.
- f: Relatives Risiko.
- g: Mittelwertdifferenz, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.
- h: Risikodifferenz.
- i: Auswertung der Todesfälle mit Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage.
- j: Ergebnis aus Studie(n) mit HandiHaler.
- k: Aus dem Ergebnis zugunsten von Tiotropium wurde kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium abgeleitet, da bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse auch Ausprägungen der Grunderkrankung COPD berücksichtigt wurden.
- 1: Hazard Ratio.
- KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, vs. versus

Tiotropium im Vergleich zu Placebo

Da zum Respimat nur 4 ausschließlich placebokontrollierte Studien vorlagen, in denen auch nur dieser Inhalator eingesetzt wurde, ließ sich der Einfluss des Inhalators nur für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo untersuchen, und zwar in Form von Interaktionstests aus Metaregressionen der nach Inhalator gruppierten Studien in Meta-Analysen.

Daten zu Effekten bei **COPD-Symptomen** wurden in insgesamt 11 placebokontrollierten Studien erhoben. Da sich in den Meta-Analysen zu den Scores der Symptome Giemen, Husten und Brustenge ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte, wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet. Zu allen Einzelsymptomscores zeigte sich in den Meta-Analysen beziehungsweise Einzelstudien keine statistische Signifikanz, eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung oder ein irrelevanter Effekt war nicht auszuschließen. Gleiches gilt für die in 2 Studien aus den erhobenen Einzelsymptomen berechneten Tage mit starker und ohne Symptomatik (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen, Tiotropium vs. Placebo

	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI]			
Endpunkt	Tiotropium vs. Placebo per HandiHaler	Tiotropium vs. Placebo per Respimat		
Symptomscore Giemen ^a	heterogene Ergebnisse	-0,22 [-0,29; -0,14] p < 0,001 -0,30 [-0,41; -0,19] ^b		
Symptomscore Kurzatmigkeit ^a	heterogene	Ergebnisse ^c		
Symptomscore Husten ^a	$ \begin{array}{c} -0.06 \ [-0.11; \ -0.02] \ p = 0.006 \\ -0.09 \ [-0.16; \ -0.03]^{b} \end{array} $	-0.13 [-0.21; -0.05] p = 0.001 $-0.18 [-0.29; -0.07]^{b}$		
Symptomscore Brustenge ^a	$-0.03 [-0.10; 0.04]^{d} p = 0.449$	-0,15 [-0,23; -0,07] p < 0,001 -0,21 [-0,32; -0,10] ^b		
Symptomscore Sputummenge ^a	$p = 0.719^{e}$			
Symptomsummenscore ^a	$p = 0.108^{e}$			
Anteil Tage mit starker COPD-Symptomatik [%]	heterogene Ergebnisse			
Anteil Tage ohne COPD-Symptomatik [%]	1,73 [-0,23; 3,69] p = 0,084			

Leere Zellen: keine Daten vorhanden.

- d: Basierend auf den Ergebnissen von Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial.
- e: Nur in einer Studie berichtet, Gruppenunterschied nicht genannt.
- KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

a: Mittelwertdifferenz, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

b: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95%-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.

c: Heterogene Ergebnisse mit eindeutiger Ergebnisrichtung, es war jedoch nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD in Form von Hedges' g von 9 der 10 Studien lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.

Hinsichtlich des mittleren TDI-Focal Scores wurde der Effekt zugunsten von Tiotropium aus der Meta-Analyse der 10 Studien, die diesen Endpunkt untersuchten, als relevant bewertet. Auch in der Meta-Analyse der vorliegenden 7 TDI-Responderauswertungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Tabelle 1). Der Interaktionstest zeigte in beiden Auswertungen keine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Die Mehrzahl der Studien hatte ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen, gemessen mit dem TDI (unabhängig vom Inhalatortyp, untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in allen 21 Studien erhoben, die Tiotropium mit Placebo (20 Studien) bzw. keiner Behandlung (1 Studie) verglichen. Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten zum Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation (Ergebnis siehe Tabelle 1) für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Für den Endpunkt Zahl der Exazerbationen/Jahr waren die Ergebnisse heterogen, alle 6 Studien dieser Meta-Analyse zeigten aber jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Die Ergebnisse weiterer Studien, die aufgrund differierender Auswertetechniken nicht in die Meta-Analysen zur Zahl der Exazerbationen einzuschließen waren, wiesen in die gleiche Richtung. Bei den 2 Langzeitstudien zeigte sich nur hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen in der 4-Jahresstudie UPLIFT ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten Tiotropium (Wilcoxon-Test p < 0,001). Die Ergebnisse aus den 4 Studien (Dauer 6 bis 12 Monate), die die Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen durch die Erhebung der Zahl der ungeplanten ambulanten Arztbesuche wegen Exazerbationen untersuchten, wiesen in die gleiche Richtung, unterstützten also diese Bewertung. Der Interaktionstest zeigte in keinem Fall eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. Daher ergibt sich zusammenfassend ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp).

Daten zur **Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen** wurden in 17 placebokontrollierten Studien berichtet. Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten zu den Endpunkten Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen (Ergebnis siehe Tabelle 1) und Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen/Jahr (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -0,03 [-0,05; -0,01]; p = 0,002) für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo in den Meta-Analysen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Die Ergebnisse weiterer Studien, die aufgrund differierender Auswertetechniken nicht in die Meta-Analysen zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen einzuschließen waren, wiesen in die gleiche Richtung. Der Interaktionstest zeigte in keinem Fall eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. Die 2 Langzeitstudien zeigten bei keinem der beiden Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen einen statistisch signifikanten Unterschied. Daher ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu

einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp).

Lebensqualität gesundheitsbezogenen wurden insgesamt 17 placebokontrollierten Studien mit dem SGRQ erhoben. Daneben wurden auch die generischen Skalen SF-36 (3 Studien) und EQ-5D (1 Studie) verwendet. Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten in der Meta-Analyse der SGRQ-Responderanalysen beim Vergleich Tiotropium vs. Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Tabelle 1). Aus Langzeitstudien lagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur zu 2 Studienendpunkten verwertbare Daten vor, jeweils erhoben mit dem SGRQ. In der 2-Jahresstudie EXACTT zeigte sich beim mittleren SGRQ-Total Score zwar ein statistisch signifikanter Effekt (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -4,03 [-6,97; -1,10]; p = 0,007) zugunsten Tiotropium, das 95%-Konfidenzintervall der zugehörigen SMD lag aber nicht vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 (SMD in Form von Hedges' g [95 %-KI]: -0,26 [-0,45; -0,07]). Bei der zeitlichen Veränderung des SGRQ-Total Scores im Verlauf der 4-Jahresstudie UPLIFT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo. In der Meta-Analyse zum Summenscore "körperliche Gesundheit" des SF-36 zeigte sich (im Gegensatz zum Summenscore "psychische Gesundheit") ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Tabelle 1). In der Studie INHANCE zeigte sich beim EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo.

Der Interaktionstest zeigte in keiner Analyse eine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Da die Mehrzahl der Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial aufwies, ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, unabhängig vom Inhalatortyp, gemessen mit dem krankheitsspezifischen SGRQ. Bezogen auf den Summenscore "körperliche Gesundheit" des generischen SF-36 ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Daten zur körperlichen Belastbarkeit wurden in insgesamt 11 placebokontrollierten Studien erhoben. Es kamen diverse Erhebungsmethoden zum Einsatz und zum Teil waren keine verwertbaren Daten vorhanden, sodass alle Ergebnisse jeweils nur auf 1 oder 2, in einem Fall auf 3 (6-Minuten-Gehtest) Studien basieren. Bei der Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung zeigte sich bei 2 Studien nur in der kleineren Halbjahresstudie 205.230 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, nicht aber in der deutlich größeren 2-Jahresstudie EXACTT. In der Studie 205.365 zeigte sich beim WPAI nur in 1 der 4 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, der aber nicht als relevant bewertet wurde. Auch bei diversen Einzelendpunkten zur Erfassung der Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten zeigte sich nur in einer Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, der aber in den anderen Studien nicht bestätigt werden konnte. Bei den Endpunkten tägliche Schrittzahl, Shuttle-Gehtest, 6-Minuten-Gehtest, Verrentung wegen COPD, Arbeitslosigkeit wegen COPD sowie

Arbeitsunfähigkeit wegen COPD zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo. Daher ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Endpunkte zur **COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität** und zur **COPD-bedingten Letalität** wurden in 1 beziehungsweise 2 Studien erhoben; in keinem Vergleich ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo.

In den Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigte sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo. Dies gilt auch für die beiden Studien mit einer längeren Dauer (2 und 4 Jahre), betrachtet man bei der Studie UPLIFT die valideren Auswertungen inklusive einer Nachbeobachtung der Studienabbrecher. Die entsprechende Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Raucherstatus der 4-Jahresstudie UPLIFT ergab einen Hinweis auf Effektmodifikation. In dieser Studie, die rund 40 % aller hinsichtlich der Gesamtmortalität untersuchten Patienten stellt, bei denen Tiotropium mit dem HandiHaler appliziert wurde, zeigte sich bei den Rauchern kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Es zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium bei denen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns das Rauchen wieder eingestellt hatten (siehe Tabelle 1). Daher ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Ex-Rauchern hinsichtlich der Gesamtmortalität (untersuchter Zeitraum: 4 Jahre, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Hinsichtlich der Endpunkte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in fast allen Studien berichtet wurden, zeigte sich beim Anteil der Patienten mit mindestens einem UE und beim Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE kein statistisch signifikanter Unterschied. Hinsichtlich des Endpunktes Studienabbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien der Dauer 6 bis 12 Monate eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. In den beiden Langzeitstudien EXACTT und UPLIFT zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse wurden in den Studien auch Ereignisse berücksichtigt, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen (z. B. Exazerbationen). Eine Betrachtung der UE-Dokumentation zeigte eine Ungleichverteilung solcher COPD-bedingter Abbruchgründe zugunsten von Tiotropium. Der Endpunkt bildet durch diese Art der Auswertung einen mangelnden Nutzen von Placebo, nicht aber einen Schaden von Tiotropium durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab. Ausprägungen der Grunderkrankung, z.B. Exazerbationen, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt betrachtet, der oben beschriebene Effekt ist damit bereits berücksichtigt. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Placebo.

Tiotropium zusätzlich zu Formoterol im Vergleich zu Formoterol

Zum Vergleich der Kombination aus Tiotropium und Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie lag eine Studie (FOR258F2402) zur Bewertung vor, in der zu diesem Vergleich

Daten zu folgenden Endpunkten erhoben wurden: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, COPD-bedingte Letalität, Gesamtmortalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Für keinen der Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für keinen der im Berichtsplan spezifizierten patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird.

Tiotropium zusätzlich zu Salmeterol / Fluticason im Vergleich zu Salmeterol / Fluticason

Zum Vergleich der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason lag nur eine Studie (Fang 2008) zur Bewertung vor, in der zu diesem Vergleich Daten zu Exazerbationen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden. Hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das statistisch signifikante Ergebnis hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Score erwies sich als nicht nachvollziehbar. Somit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur Gesamtmortalität und zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen lagen keine verwertbaren Daten aus dieser Studie vor. Daher ergibt sich für keinen der im Berichtsplan spezifizierten patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Tiotropium im Vergleich zu Formoterol

Zum Vergleich Tiotropium vs. Formoterol lag nur eine Studie (FOR258F2402) zur Bewertung vor, in der zu diesem Vergleich Daten zu folgenden Endpunkten erhoben wurden: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, COPD-bedingte Letalität, Gesamtmortalität sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Für keinen der Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 1). Daher ergibt sich für keinen der im Berichtsplan spezifizierten patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Formoterol.

Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol

Zum Vergleich Tiotropium vs. Indacaterol lag nur eine Studie (INHANCE) zur Bewertung vor. Diese Studie zeigte hinsichtlich der **COPD-Symptome** für die Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und für den Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik sowie der Tage ohne COPD-Symptomatik jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol unabhängig von der Indacateroldosierung (150 μ g und 300 μ g) hinsichtlich der COPD-Einzelsymptome. In der Responderanalyse zum TDI zeigte sich in der Studie INHANCE für den Vergleich Tiotropium vs. Indacaterol in der Dosis 300 μ g (im Gegensatz zu 150 μ g) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Indacaterol (siehe Tabelle 1). Zusammenfassend ergibt

sich, da dieses Ergebnis nur auf einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial basiert, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 300 µg bei COPD-Symptomen, gemessen mit dem TDI (untersuchter Zeitraum: 6 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Die Studie INHANCE zeigte zum Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für den Vergleich Tiotropium vs. Indacaterol in der Dosis 150 µg ein statistisch signifikantes Ergebnis bei der Responderanalyse zum SGRQ zugunsten von Indacaterol. Beim Vergleich mit 300 µg Indacaterol zeigte sich weder beim mittleren SGRQ-Total Score noch in der entsprechenden Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 1). Auch beim EQ-5D zeigte sich im Vergleich von Tiotropium mit den beiden Indacateroldosierungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Zusammenfassend ergibt sich, da das Ergebnis nur auf einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial basiert, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 150 µg hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ (untersuchter Zeitraum: 6 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In der Studie INHANCE wurden zu diesem Vergleich darüber hinaus Daten zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten erhoben: **Exazerbationen**, **körperliche Belastbarkeit**, **Gesamtmortalität** und **unerwünschte Arzneimittelwirkungen**. Für keinen dieser Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Indacaterol in der Dosierung 150 µg sowie zwischen Tiotropium und Indacaterol in der Dosierung 300 µg (siehe Tabelle 1). Daher ergibt sich für diese Bereiche kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Indacaterol, unabhängig von der Indacateroldosierung (150 µg und 300 µg).

Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium

In der Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium, in denen Ergebnisse zu **COPD-Symptomen** berichtet wurden, zeigte sich für den mittleren TDI-Focal Score ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, der aber als nicht relevant bewertet wurde. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der COPD-Symptome.

Die 2 Studien, in denen Daten zu **Exazerbationen** erhoben wurden, zeigten für die Endpunkte Patienten mit mindestens einer Exazerbation (Ergebnis siehe Tabelle 1) und Zahl der Exazerbationen (Wilcoxon-Test p = 0,006) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Ipratropium. Für die Endpunkte Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen und Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 1 Jahr, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In den 2 Studien, in denen Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erhoben wurden, lag für die Endpunkte SGRQ-Total Score und SF-36-Summenscore "psychische Gesundheit" in der Meta-Analyse jeweils eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. Hinsichtlich des Endpunktes SF-36-Summenscore "körperliche Gesundheit" wurde der Effekt als nicht relevant bewertet. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie 205.126A zeigte sich bei den erhobenen Endpunkten zum Bereich körperliche Belastbarkeit für den Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium hinsichtlich der Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten. Aus der Studie 205.126B lagen zu den Endpunkten zum Bereich körperliche Belastbarkeit keine verwertbaren Daten vor. Die Studie Jia 2008 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tiotropium und Ipratropium beim 6-Minuten-Gehtest zugunsten von Tiotropium. Zusammenfassend ergibt sich, aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Hinsichtlich des Endpunktes Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich in der Meta-Analyse von 2 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse wurden in den Studien auch Ereignisse berücksichtigt, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen (z. B. Exazerbationen). Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt. In einer Meta-Analyse unter Ausschluss der Patienten, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE angegeben waren, zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Bei der Gesamtmortalität und den anderen Endpunkten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Studienabbruch wegen UE, Patienten mit mindestens einem UE) zeigte sich bei diesen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Ipratropium (siehe Tabelle 1). Zu einer dritten (nicht herstellergesponserten) Studie mit diesen Vergleichen lagen keine verwertbaren Daten vor. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium.

Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol

In den 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol, in denen Ergebnisse zu **COPD-Symptomen** berichtet wurden, zeigte sich in den Meta-Analysen zu den Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge und zum TDI jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder es lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der COPD-Symptome.

Die 3 Studien, die zu diesem Vergleich Daten zur Häufigkeit von **Exazerbationen** erhoben, zeigten für den Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation (Ergebnisse siehe Tabelle 1) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Salmeterol. Die entsprechenden Ergebnisse zur Zahl der Exazerbationen wiesen in die gleiche Richtung. Die Ergebnisse einer Studie hinsichtlich der Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen ließen für unterschiedliche Kategorien von Ärzten widersprüchliche Effekte erkennen, lieferten also keine zusätzlichen Erkenntnisse. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 µg/Tag) hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Die 3 Studien, die zu diesem Vergleich Daten zur Notwendigkeit Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen erhoben, zeigten für den Endpunkt Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen (Ergebnisse siehe Tabelle 1) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Salmeterol. Die entsprechenden Ergebnisse zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen wiesen in die gleiche Richtung. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 μg/Tag) hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In den 2 Studien, in denen Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erhoben wurden, zeigte sich für den mittleren SGRQ-Total Score in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied; in der entsprechenden Responderanalyse lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor (siehe Tabelle 1). Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die 2 Studien 205.130 und 205.137 zeigten in den Meta-Analysen hinsichtlich der dort erhobenen Endpunkte zur **körperlichen Belastbarkeit** jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder es lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Hinsichtlich der Endpunkte zur **COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität** und zur **COPD-bedingten Letalität** zeigte sich in der Studie POET zu diesem Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zur **Gesamtmortalität** aller 3 Studien, die zu diesem Vergleich Daten erhoben hatten, zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für keinen der oben genannten Bereiche ein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Salmeterol.

Hinsichtlich **unerwünschter Arzneimittelwirkungen** (Ergebnisse siehe Tabelle 1) zeigte sich in den Meta-Analysen der 3 Studien dieses Vergleichs zum Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und zum Abbruch wegen

unerwünschter Ereignisse jeweils ein Effekt zugunsten Tiotropium. In alle 3 Studien waren allerdings auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine Exazerbation als SUE beziehungsweise als Abbruchgrund dokumentiert wurde. Exazerbationen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt. Es war anhand der vorliegenden Daten nur bei einem Bruchteil der Patientendaten möglich, die Patienten aus der Auswertung auszuschließen, bei denen eine Exazerbation als einziges SUE beziehungsweise einziger Abbruchgrund angegeben war. Da es somit nicht möglich war, eine adäquate Bewertung dieses Endpunkts durchzuführen, wurde aus den beiden Ergebnissen kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol abgeleitet. Beim Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis und bei der Gesamtmortalität zeigte sich in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung beziehungsweise kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Salmeterol. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol.

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

25.10.2011

Tabelle 3: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage

Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat			HandiHaler			
	Tiotropium vs. Placebo	Tiotropium/ Formoterol vs. Formoterol	Tiotropium/Salmeterol/ Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason	Tiotropium vs. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol 150/300 µg	Tiotropium vs. Ipratropium	Tiotropium vs. Salmeterol ^a
COPD-Symptome	ተተ	⇔		⇔	ψ 300 μg	⇔	⇔
Exazerbationen	ተተተ	⇔	⇔	⇔	⇔	ተተተ	ተ ተተ
Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	ተተተ ^b	⇔		⇔	⇔	⇔	ተተተ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑ ^b	⇔	⇔	⇔	↓ 150 μg	⇔	⇔
Teilbereich körperliche Gesundheit	ተተተ					⇔	
Körperliche Belastbarkeit	⇔°	⇔		⇔	⇔	⇔	⇔
COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	⇔						⇔
COPD-bedingte Letalität	⇔	(⇔)		(⇔)			⇔
Gesamtmortalität	↑↑ bei Ex-Rauchern ^c	(⇔)		(⇔)	(⇔)	(⇔)	⇔
SUE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔	⇔
Abbruch wegen UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔	⇔
UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔	⇔

25.10.2011

Tabelle 67: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage (Fortsetzung)

↑↑↑ = Beleg für einen Nutzen/Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

↑↑ = Hinweis auf einen Nutzen/Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

↑ = Anhaltspunkt für einen Nutzen/Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

♦ = Anhaltspunkt für einen Schaden bzw. geringeren Nutzen.

⇔ = Kein Beleg für einen Unterschied.

() = Wenige Daten vorhanden.

Leere Zellen: Keine oder keine verwertbaren Daten vorhanden.

a: Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von $100 \,\mu g/Tag$ (In Deutschland erlaubt die Zulassung bei stärkeren Beschwerden auf Anweisung des Arztes eine Dosis von $200 \,\mu g/d$.)

b: Beleg ergibt sich nur für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr.

c: Ergebnis aus Studie mit HandiHaler.

UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.

Fazit

Nutzen von Tiotropium

Tiotropium vs. Placebo

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und für den Zeitraum von bis zu einem Jahr einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen.

Aus einer Langzeitstudie, in der Tiotropium mit dem HandiHaler angewendet wurde, ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben.

In den Bereichen körperliche Belastbarkeit, COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, COPD-bedingte Letalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium.

Zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung und – mit Ausnahme der beiden Endpunkte COPD-Symptome sowie COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – zusätzlich 2 Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Zusatznutzen von Tiotropium

Tiotropium vs. Formoterol

Es gibt keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Formoterol.

Tiotropium vs. Indacaterol

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 300 µg bei COPD-Symptomen.

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 150 µg hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tiotropium vs. Ipratropium

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium vs. Salmeterol

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von $100~\mu g/Tag$) hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.

Vergleichende Nutzenbewertung der beiden Tiotropiumbromid-Anwendungsformen HandiHaler und Respimat

Es gab keine bewertungsrelevante Studie, die die beiden Tiotropium-Inhalatoren , HandiHaler und Respimat, miteinander verglich.

Zum Respimat lagen nur placebokontrollierte Studien vor. Eine fazitrelevante Modifikation des Effektes durch den Inhalatortyp war in placebokontrollierten Studien, bezogen auf die Gesamtpopulationen, nicht festzustellen. Daher gilt das Fazit in diesen Fällen auch für den Respimat. Der oben genannte Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben, gilt hingegen nur für die Applikation durch den HandiHaler, da diese Bewertung ausschließlich auf einer mit dem HandiHaler durchgeführten Studie basiert.

Da keine Studien mit dem Respimat im Vergleich zu einer Therapiealternative vorlagen, gelten alle Aussagen zum Zusatznutzen ebenfalls nur für die Applikation durch den HandiHaler.

Schlagwörter: Tiotropium, cholinerge Antagonisten, Lungenkrankheiten – chronisch obstruktive, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Keywords: Tiotropium, Cholinergic Antagonists, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Systematic Review, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

		Sei	te
Ku	rzfassu	ıng	iv
Tab	oellenv	erzeichnisxxv	iii
Abl	bildun	gsverzeichnisxxx	iv
Abl	kürzun	gsverzeichnis	xl
1	Hint	ergrund	. 1
2	Ziele	e der Untersuchung	. 6
3	Proj	ektbearbeitung	.7
3	.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	. 7
3	.2	Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	. 7
4	Met	hoden	. 8
4	.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	. 8
	4.1.1	Population	. 8
	4.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	. 8
	4.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	. 8
	4.1.4	Studientypen	. 9
	4.1.5	Studiendauer	. 9
	4.1.6	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	. 9
	4.1.7	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	10
	4.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	10
4	.2	Informationsbeschaffung	11
	4.2.1	Bibliografische Literaturrecherche	
	4.2.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	11
	4.2.	2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern	11
	4.2.	2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen	12
	4.2.	2.3 Anfrage an die Hersteller	12
	4.2.3	Selektion relevanter Studien	13
	4.2.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	14
	4.2.5	Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren	14

	4.3	Informationsbewertung	14
	4.4	Informationssynthese und -analyse	16
	4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	16
	4.4.2	Meta-Analyse	18
	4.4.3	Sensitivitätsanalyse	19
	4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	19
	4.5	Änderungen der Methodik	20
5	Erge	ebnisse	21
	5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	21
	5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	21
	5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien	22
	5.1	.2.1 Studienregister	22
	5.1	.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	23
	5.1	.2.3 Herstellerunterlagen	24
	5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien	26
	5.1.4	Informationen aus den Anhörungsverfahren	26
	5.1.5	Resultierender Studienpool	26
	5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	31
	5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	31
	5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	54
	5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	57
	5.3.1	COPD-Symptome	62
	5.3	.1.1 COPD-Einzelsymptome	62
	5.3	.1.2 Tage mit starker und ohne Symptomatik	87
	5.3	.1.3 Transition Dyspnea Index (TDI)	91
	5.3	.1.4 Gesamtergebnis COPD-Symptome	108
	5.3.2	Exazerbationen	108
	5.3	.2.1 Häufigkeit von Exazerbationen und Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen	109
	5.3	Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen	129
	5.3	.2.3 Gesamtergebnis Exazerbationen	143
	5.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	144
	5.3	.3.1 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	144

Tiotropiumbromid bei COPE	Tiotro	niu	mbro	mid	bei	CO	PD
---------------------------	---------------	-----	------	-----	-----	----	----

	5.3.3.	2 Short Form 36 (SF-36)	177
	5.3.3.	3 Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)	188
	5.3.3.	4 Gesamtergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	191
	5.3.4	Körperliche Belastbarkeit	191
	5.3.4.	1 Leistungsfähigkeit	192
	5.3.4.	Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten	203
	5.3.4.	Zusammenfassung und Gesamtaussage zu den Endpunkten zur körperlichen Belastbarkeit	219
	5.3.4.	4 Gesamtergebnis zur körperlichen Belastbarkeit	220
	5.3.5	COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	221
	5.3.6	COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität	226
	5.3.6.	1 COPD-bedingte Letalität	226
	5.3.6.	2 Gesamtmortalität	229
	5.3.6.	Gesamtergebnis COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität	242
	5.3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	242
	5.3.7.	Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	248
	5.3.7.	2 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	252
	5.3.7.	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	257
	5.3.7.	4 Gesamtergebnis zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen	261
	5.3.8	Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	261
	5.3.9	Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung	261
	5.3.10	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	261
	5.3.11	Sensitivitätsanalyse	272
	5.3.12	Zusammenfassung der Beleglage	272
6	Diskus	ssion	289
6	5.1 I	nformationsbasis	289
	6.1.1	Studienpool	289
	6.1.2	Endpunkte	290
6	5.2 E	rgebnisse der Nutzenbewertung	294
	6.2.1	Nutzen von Tiotropium	294
	6.2.2	Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen	295
	6.2.3	Vergleich von HandiHaler und Respimat	299

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) A0
--

TP: - 4	:	- 1	: .1	1 :	COD	
Tiotro	oniun	npro	mıa	neı	COP	IJ

\mathbf{M}	ortalität bei der Applikation von Tiotropium mit	300
7	Fazit	303
8	Liste der eingeschlossenen Studien	305
9	Literatur	314
Anh	ang A – Suchstrategien	329
Anh	ang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen	333
Anh	ang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen	350
Anh	ang D – Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien	353
Anh	ang E – weitere Ergebnisse und Analysen	367
Anh	ang F – Beschreibung der Ergebnismaße	394

Seite

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD	vi
Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen, Tiotropium vs. Placebo	xi
Tabelle 3: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage	XX
Tabelle 4: Schweregradeinteilung der stabilen COPD mittels FEV ₁ -Werten, gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators	2
Tabelle 5: Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD	4
Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	10
Tabelle 7: Relevante Endpunkte und zugeordnete Studienendpunkte / Operationalisierungen	17
Tabelle 8: In Studienregistern zusätzlich identifizierte relevante Studien (nicht über die bibliografische Literaturrecherche gefunden)	23
Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte Ergebnisberichte relevanter Studien	23
Tabelle 10: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen der Firma Boehringer Ingelheim Pharma	25
Tabelle 11: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD	29
Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht	34
Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien	41
Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation	49
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	55
Tabelle 16: Matrix der berichteten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien	58
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: COPD- Einzelsymptomscores	63
Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores	65

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tage mit starker und ohne Symptomatik	87
Tabelle 20: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik	88
Tabelle 21: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil der Tage ohne COPD-Symptomatik.	89
Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: TDI	92
Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende	93
Tabelle 24: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil TDI-Responder (Focal Score ≥ 1)	101
Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Häufigkeit von Exazerbationen	110
Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen	112
Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen	113
Tabelle 28: Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen	119
Tabelle 29: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen	130
Tabelle 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen	132
Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SGRQ	145
Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score	147
Tabelle 33: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: zeitliche Veränderung des SGRQ-Score	167
Tabelle 34: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Anteil SGRQ-Responder (Reduktion des Total Score \geq 4)	168
Tabelle 35: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SF-36	178
Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36	179
Tabelle 37: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: EQ-5D	189
Tabelle 38: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EQ-5D	190

Tabelle 39: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: tägliche Schrittzahl (Aktivitätsmonitor)	. 192
Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Laufband- Ergometrie	193
Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Shuttle-Gehtest	193
Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: 6-Minuten-Gehtest	t 194
Tabelle 43: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Schrittzahl pro Tag, erhoben mit einem Aktivitätsmonitor (SenseWear)	195
Tabelle 44: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung	. 196
Tabelle 45: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Shuttle-Gehtest	197
Tabelle 46: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: 6-Minuten-Gehtest	199
Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)	
Tabelle 48: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Beschäftigungsstatus, bedingt durch COPD	205
Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten	206
Tabelle 50: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)	. 207
Tabelle 51: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD	208
Tabelle 52: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD	209
Tabelle 53: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD	210
Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten	. 211
Tabelle 55: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität	. 221

Tabelle 56: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (vom Prüfarzt berichtet)	. 222
Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur COPD-bedingten Letalität	. 227
Tabelle 58: Ergebnisse zur COPD-bedingten Letalität (adjudiziert)	. 228
Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität	. 230
Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität	. 232
Tabelle 61: Gesamtmortalität – Auswertungen verschiedener Nachbeobachtungszeiten	. 235
Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen	. 243
Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	. 245
Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren	. 263
Tabelle 65 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD	
Tabelle 66: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen, Tiotropium vs. Placebo	. 278
Tabelle 67: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage	. 287
Tabelle 68: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Score zu nächtlichen Einzelsymptomen	. 367
Tabelle 69: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (adjudiziert)	
Tabelle 70: Datengrundlage der Angaben in den nachfolgenden Ergebnistabellen zur Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 375
Tabelle 71: Studiencharakteristika – Übersicht zur Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 376
Tabelle 72: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 377

Tabelle 73: Charakteristika der Studienpopulation der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 378
Tabelle 74: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 379
Tabelle 75: Matrix der berichteten Endpunkte in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 380
Tabelle 76: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: TDI in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 381
Tabelle 77: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	. 381
Tabelle 78: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu Exazerbationen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 382
Tabelle 79: Ergebnisse zu Exazerbationen, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	. 382
Tabelle 80: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 383
Tabelle 81: Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen: ungeplante Arztbesuche aufgrund von Exazerbationen, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	. 384
Tabelle 82: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 384
Tabelle 83: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	. 385
Tabelle 84: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SGRQ in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 385
Tabelle 85: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	. 386
Tabelle 86: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SGRQ-Responderraten (Total Score-Reduktion ≥ 4), Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	

T	•	1		1 .	CODE
Lintro	an 1111	$\mathbf{n}\mathbf{h}\mathbf{r}\alpha$	mid	he1	COPD

Tabelle 87: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur	
Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten und Arbeitsfähigkeit in der Studie	207
INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 38/
Tabelle 88: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von	
alltagspraktischen Aktivitäten und Arbeitsfähigkeit, Vergleich Tiotropium vs.	
Salmeterol / Fluticason	. 388
Tabelle 89: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität	
in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	. 388
Tabelle 90: Todesfälle, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	. 389
Tabelle 91: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu	
unerwünschten Ereignissen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)	389
Tabelle 92: Unerwünschte Ereignisse, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason	. 390
Tabelle 93: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen	
Effektmodifikatoren, Studie INSPIRE	. 391
Tabelle 94: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter	
Ergebnisparameter und Messinstrumente	. 394
Taballa 05. In dan hawantatan Studian wanyandata Dafintianan fiin Ewanahatian"	400
Tabelle 95: In den bewerteten Studien verwendete Defintionen für "Exazerbation"	. 400
Tabelle 96: In der Studie INSPIRE verwendete Defintionen für "Exazerbation"	. 406

Abbildungsverzeichnis

50	ene
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	. 22
Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD	. 27
Abbildung 3: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo, Sensitivitätsanalyse Studiendauer	. 62
Abbildung 4: COPD-Symptomscore Giemen: Tiotropium vs. Placebo	. 77
Abbildung 5: COPD-Symptomscore Giemen – Studien mit Respimat: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)	. 77
Abbildung 6: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo	. 78
Abbildung 7: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)	. 79
Abbildung 8: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Placebo	. 80
Abbildung 9: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)	. 80
Abbildung 10: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. Placebo	. 82
Abbildung 11: COPD-Symptomscore Brustenge – Studien mit HandiHaler: Tiotropium vs. Placebo, Sensitivitätsanalyse der Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial	. 82
Abbildung 12: COPD-Symptomscore Brustenge – Studien mit Respimat: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)	. 83
Abbildung 13: COPD-Symptomscore Giemen: Tiotropium vs. Salmeterol	. 84
Abbildung 14: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Salmeterol	. 85
Abbildung 15: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Salmeterol	. 85
Abbildung 16: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. Salmeterol	. 86
Abbildung 17: Tage mit starker COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo	. 90
Abbildung 18: Tage ohne COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)	. 90

Abbildung 19: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)	103
Abbildung 20: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)	103
Abbildung 21: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einem TDI-Focal Score < 1)	104
Abbildung 22: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Ipratropium (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)	106
Abbildung 23: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)	106
Abbildung 24: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)	107
Abbildung 25: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einer Veränderung des TDI-Focal Scores < 1)	107
Abbildung 26: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo	122
Abbildung 27: Zahl der Exazerbationen – Ereignisse/Jahr, Tiotropium vs. Placebo	123
Abbildung 28: Zahl der Exazerbationen – RR, Tiotropium vs. Placebo	124
Abbildung 29: Patienten mit mindestens einer Exazerbation – RR, Tiotropium vs. Ipratropium	126
Abbildung 30: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Salmeterol	127
Abbildung 31: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, Tiotropium vs. Placebo	138
Abbildung 32: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr, Tiotropium vs. Placebo	139
Abbildung 33: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr – RR: Tiotropium vs. Placebo	139

Abbildung 34: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen: Tiotropium vs. Ipratropium	141
Abbildung 35: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen: Tiotropium vs. Salmeterol	142
Abbildung 36: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung)	170
Abbildung 37: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung) – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)	171
Abbildung 38: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Total Scores < 4)	172
Abbildung 39: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Ipratropium	175
Abbildung 40: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Salmeterol	175
Abbildung 41: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Total Scores < 4)	176
Abbildung 42: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)	185
Abbildung 43: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)	185
Abbildung 44: SF-36, Summenscore "psychische Gesundheit", Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)	186
Abbildung 45: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Ipratropium (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)	187
Abbildung 46: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)	187
Abbildung 47: SF-36, Summenscore "psychische Gesundheit", Tiotropium vs. Ipratropium (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)	188

Abbildung 48: Shuttle-Gehtest, Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)	. 201
Abbildung 49: 6-Minuten-Gehtest (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)	. 202
Abbildung 50: Shuttle-Gehtest, Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)	. 203
Abbildung 51: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo	214
Abbildung 52: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo	214
Abbildung 53: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo	215
Abbildung 54: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Placebo	
Abbildung 55: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Salmeterol	218
Abbildung 56: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Salmeterol	218
Abbildung 57: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Salmeterol	. 218
Abbildung 58: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Salmeterol	
Abbildung 59: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo (RD)	. 239
Abbildung 60: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Ipratropium	240
Abbildung 61: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Salmeterol	. 241
Abbildung 62: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Placebo	. 248
Abbildung 63: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium	. 250
Abbildung 64: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium, Meta-Analyse ohne Patienten mit ausschließlich Exazerbationen als SUE	. 250
Abbildung 65: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Salmeterol	. 251
Abbildung 66: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo	. 254
Abbildung 67: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Ipratropium	. 255
Abbildung 68: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol	. 256

Abbildung 69: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Placebo	258
Abbildung 70: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Ipratropium	260
Abbildung 71: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Salmeterol	260
Abbildung 72: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial	369
Abbildung 73: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben	369
Abbildung 74: Patienten mit mindestens einer Exazerbation - OR, Tiotropium vs. Ipratropium	370
Abbildung 75: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben	370
Abbildung 76: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse mit 205.259-Daten inklusive Aufenthalten in Notaufnahmen von mehr als 24 h	371
Abbildung 77: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo (RD) – Sensitivitätsanalyse mit Daten der Studie 205.372 ohne Abbrechernachbeobachtung (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlung plus 30 Tage)	
Abbildung 78: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Salmeterol – Sensitivitätsanalyse POET-Auwertung ohne Abbrechernachbeobachtung (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlung plus 30 Tage)	
Abbildung 79: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: nur Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial	374
Abbildung 80: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol – Sensititvitätsanalyse Studiendauer	374
Abbildung 81: SGRQ – Subskala Belastung: Tiotropium vs. Ipratropium	392
Abbildung 82: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat (OR)	392
Abbildung 83: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, Studien 205.254 und 205.255 einschließlich Todesfälle nach Studienabbruch (RR, Modell mit festen Effekten, Mantel-Haenszel-Methode)	392
Abbildung 84: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, inklusive der 12-Wochen-Studien aus Voshaar et al 2008 (RD)	393

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) A05-18	Version 1.0
Tiotropiumbromid bei COPD	25.10.2011
Abbildung 85: Kardiovaskuläre Mortalität ("Kardiovaskulärer Endpunkt - nu Ereignisse"): Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, Werte für Studi 205.254 und 205.255 aus Auflistung der Todesfälle im Studienbericht	ien 1205.14,

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung		
ATS	American Thoracic Society		
BODE	Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise		
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)		
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials		
DALYs	disability-adjusted life years		
ECCS	European Community of Coal and Steel		
EMA	European Medicines Agency		
EMEA	European Medicines Agency		
EQ-5D	Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension		
ERS	European Respiratory Society		
FDA	Food and Drug Administration		
FEV1	forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, Forced Expiratory Volume in 1 Second)		
For	Formoterol		
FVC	forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)		
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss		
GOLD	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease		
HR	Hazard Ratio		
НТА	Health Technology Assessment		
ICD	International Classification of Diseases		
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations		
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen		
Ind	Indacaterol		
ITT	Intention-to-Treat		
KHA	Krankenhausaufenthalt		
KI	Konfidenzintervall		
LABA	langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten		
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities		
MID	Minimal Important Difference		

Abkürzung	Bedeutung	
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	
MWD	Mittelwertdifferenz	
n. g.	nicht genannt	
O_2	Sauerstoff	
OR	Odds Ratio	
P	Placebo	
PEFR	maximale expiratorische Atemflussrate (peak expiratory flow rate)	
PT	preferred term	
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)	
RD	Riskodifferenz	
RR	Relatives Risiko	
Sal	Salmeterol	
Sal / Flu	Salmeterol / Fluticason	
SD	Standardabweichung (standard deviation)	
SE	Standardfehler (standard error)	
SF-36	Short Form 36	
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz	
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	
SMQ	Standard MedDRA Query	
SOC	system organ class	
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
SVC	expiratorische Vitalkapazität (Slow Vital Capacity)	
TDI	Transition Dyspnea Index	
Tio	Tiotropium	
Tio / For	Tiotropium / Formoterol	
WHO	World Health Organization	
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire	
UE	unerwünschtes Ereignis	
VC	inspiratorische Vitalkapazität (Vital Capacity)	
vs.	versus	

1 Hintergrund

Definition, Epidemiologie und Verlauf der Erkrankung

Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), handelt es sich bei der COPD um eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter, auch nach Gabe von Bronchodilatatoren und / oder Glucocorticoiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und / oder eines Lungenemphysems. Hauptsymptome sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot, anfangs nur unter Belastung [1]. Die Leitlinie der Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) ergänzt in ihrer Definition noch das Auftreten erheblicher extrapulmonaler Effekte (z. B. Kachexie, Osteoporose, Depression, kardiovaskuläre Erkrankungen). Zudem wird allgemeiner von einem zugrunde liegenden abnormen Entzündungsprozess gesprochen, da die Begriffe "chronische Bronchitis" und "Emphysem" die vielfältigen Lungenveränderungen bei der COPD nur unzureichend beschreiben [2].

Die Prävalenz der chronischen Bronchitis wird bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf 10 bis 15 % geschätzt. Die Häufigkeit der beiden der COPD zugrunde liegenden Erkrankungen, d. h. der chronisch obstruktiven Bronchitis (Husten, Auswurf und Atemwegsobstruktion) sowie des Lungenemphysems, ist nicht genau bekannt [3].

Man geht davon aus, dass in den industrialisierten Ländern jeder zehnte Todesfall durch die COPD bedingt ist [4]. In Deutschland war laut Statistischem Bundesamt die "Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit" (ICD-10-Code J44) im Jahr 2008 an sechster Stelle der Todesursachen [5]. Die Global Burden of Disease-Studie der WHO¹ erwartet, dass die Mortalität der COPD bis zum Jahr 2020 an die dritte Stelle der weltweiten Statistik für Todesursachen und an die fünfte Stelle der Ursachen für den Verlust an behinderungsbereinigten Lebensjahren (disability-adjusted life years, DALYs) vorrücken wird [6].

Zwar sind aktuell Männer stärker betroffen, neuere Sterbestatistiken in den USA und Kanada zeigen aber eine Trendumkehr zulasten der Frauen [7,8]. In Deutschland ist künftig ebenfalls mit einem Überwiegen der Frauen bei der COPD-Mortalität zu rechnen, für das hauptsächlich 2 Gründe maßgeblich sind: Zum einen erreichen Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter und zum anderen hat der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er-Jahren überproportional zugenommen [1].

Zigarettenrauchen ist zwar nicht der einzige, jedoch der weltweit bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD. Das Verteilungsmuster der COPD folgt eng dem Verteilungsmuster der Risikofaktoren und dieser Zusammenhang macht die geografisch relativ homogene COPD-Prävalenz verständlich [1].

Der Krankheitsverlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der körperlichen

¹ World Health Organization

Belastbarkeit und der Lebensqualität gekennzeichnet, insbesondere hervorgerufen durch rezidivierende akute Verschlechterungen (Exazerbationen) und zunehmende Auswirkungen auf andere Organe [9].

Diagnostik und Schweregradeinteilung der COPD

Die Diagnose der COPD basiert auf der Angabe charakteristischer Symptome (Husten, Auswurf, Atemnot), von Risikofaktoren (inhalativer Tabakkonsum, berufsbedingte Stäube, genetische Disposition u. a.) und dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion nach Gabe von Bronchodilatatoren [1].

Neben diversen labordiagnostischen und anderen apparativen Verfahren spielt die Lungenfunktionsanalytik eine zentrale Rolle, denn sie dient der Messung der unvollständigen Reaktion der Atemwegsobstruktion auf Bronchodilatatoren (raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika) und somit der Unterscheidung von der wichtigsten Differenzialdiagnose Asthma. Daneben werden die lungenfunktionsanalytischen Verfahren (Spirometrie, Analyse von Fluss-Volumen-Diagrammen, Ganzkörperplethysmografie) auch zur Feststellung des COPD-Schweregrades eingesetzt. Tabelle 4 stellt die Wertebereiche der COPD-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga dar, die denen der GOLD-Leitlinie entsprechen, mit der Ausnahme, dass statt der forcierten Vitalkapazität (FVC) die inspiratorische Vitalkapazität (VC) zur Berechnung verwendet wird.

Tabelle 4: Schweregradeinteilung der stabilen COPD mittels FEV₁-Werten, gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators

Schweregrad	Kriterien		
I (leichtgradig)	$FEV_1 \ge 80$ % des Sollwertes		
	$FEV_1/VC < 70\%$		
	mit / ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)		
II (mittelgradig)	$50 \% \le \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ des Sollwertes}$		
	$FEV_1/VC < 70\%$		
	mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome		
	(Husten, Auswurf, Dyspnoe)		
III (schwer)	$30 \% \le FEV_1 < 50 \%$ des Sollwertes		
	$FEV_1/VC < 70 \%$		
	mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)		
IV (sehr schwer)	$FEV_1 < 30$ % des Sollwertes oder $FEV_1 < 50$ % des Sollwertes plus chronische respiratorische Insuffizienz $FEV_1/VC < 70$ %		
FEV ₁ : forciertes exsp	FEV ₁ : forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität), VC: inspiratorische		

Quelle: [9]

Vitalkapazität, respiratorische Insuffizienz: arterieller O₂-Partialdruck unter 60 mmHg

Als alternatives System zur Schweregradeinteilung wurde der BODE-Index vorgeschlagen (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise), der zusätzlich zur Atemwegsobstruktion den Body-Mass-Index, das Ausmaß der Atembeschwerden und die körperliche Leistungsfähigkeit in einem Wert vereint, der besser als die Einzelkomponenten in der Lage ist, eine Prognose zur Mortalität zu liefern [10].

Therapie der COPD

Wesentlich für das Management der COPD sind neben der exakten Diagnose und Reduktion von Risikofaktoren die Dauertherapie der stabilen COPD sowie die Behandlung akuter Exazerbationen [2].

Therapieziele sind [1]:

- Verminderung der Progression der Erkrankung,
- Symptomlinderung,
- Steigerung der körperlichen Belastbarkeit,
- Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität,
- Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen,
- Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen,
- Reduktion der Mortalität.

In der medikamentösen Therapie der stabilen COPD werden Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin, Glucocorticoide und Roflumilast eingesetzt.

Die Bronchodilatatoren werden als Basistherapie des symptomatischen Patienten mit COPD bezeichnet. Durch die Reduktion des Bronchialmuskeltonus und damit des Atemwegswiderstandes und durch die Abnahme der Lungenüberblähung sollen sie zu einer Symptomlinderung führen. Es wird zwischen den raschwirksamen und langwirksamen Substanzen unterschieden. Zu den raschwirksamen Bronchodilatatoren zählen die Beta-2-Sympathomimetika Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin und das Anticholinergikum Ipratropiumbromid. Sie werden je nach Wirkstoff bis zu 4-mal am Tag inhalativ vor allem als Bedarfsmedikation eingenommen. Diese Substanzen kommen auch als Notfallmedikation bei akuter Atemnot zum Einsatz. Bei den langwirksamen Bronchodilatatoren ist nur eine 1- bis 2mal tägliche - bevorzugt inhalative - Gabe notwendig. Zu diesen Arzneistoffen zählen die Beta-2-Sympathomimetika Bambuterol (nur in Tablettenform erhältlich), Formoterol, Salmeterol, Indacaterol und das Anticholinergikum Tiotropiumbromid. Außerdem steht noch das Methylxanthin Theophyllin in oraler Retardform zur Verfügung [1,11]. Das in diesem Auftrag zu bewertende Tiotropiumbromid ist in Deutschland seit 2002 zugelassen "als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)" [12]. Der Wirkstoff wird von den Firmen Boehringer Ingelheim und Pfizer gemeinsam unter dem Handelsnamen Spiriva vertrieben.

Prinzipiell lässt sich eine Wirkungssteigerung von Bronchodilatatoren durch eine Kombination zweier Substanzen oder durch die Dosissteigerung einer Einzelsubstanz erreichen. Leitlinien sprechen keine Empfehlung für eine dieser beiden therapeutischen Alternativen aus. Zur Wahl des langwirksamen Bronchodilatators, d. h. zwischen Beta-2-Sympathomimetikum und Anticholinergikum, findet sich in Leitlinien der Hinweis, dass dies aufgrund des individuellen Ansprechens bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen entschieden werden solle [1,2,9].

Leitlinien empfehlen eine inhalative Glucocorticoidtherapie als Add-on-Therapie zur Bronchodilatatortherapie zur Verringerung der Exazerbationsrate und somit zur Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei Erkrankten ab dem Schweregrad III [1,2].

Seit 2010 ist der antiinflammatorisch wirkende Phosphodiesterase-4-Inhibitor Roflumilast in Tablettenform im Handel, zugelassen zur Dauertherapie bei Patienten mit COPD-Schweregrad III, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie [13].

Nichtmedikamentösen Maßnahmen wird bei der Therapie der COPD sowie bei der COPD-Prävention und -Rehabilitation ein hoher Stellenwert eingeräumt. Zu diesen zählen Tabakentwöhnung, Vermeidung berufsbedingter Noxen, körperliches Training, Patientenschulung, Atemphysiotherapie, Ernährung, Hilfsmittelversorgung, psychosozialer Support, Langzeitbehandlung mit Sauerstoff, Heimbeatmung und bei ausgeprägtem Lungenemphysem operative Behandlungsmaßnahmen [9].

Über die genannten Maßnahmen hinaus werden für die COPD-Prävention und die Prophylaxe von Exazerbationen Schutzimpfungen gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend den Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD dar, der sich in dieser Form in mehreren Leitlinien findet.

Tabelle 5: Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD

Schweregrad	I (leicht)	II (mittel)	III (schwer)	IV (sehr schwer)		
Behandlung	Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung Kurzwirksame Bronchodilatatoren bei Bedarf					
		Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatatoren, Rehabilitation				
				alative Glucocorticoide bei den Exazerbationen		
				Zusätzlich Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist		

Quelle: [9]

Neben der Langzeitbehandlung besteht bei der COPD die Notwendigkeit, auftretende Exazerbationen zu behandeln. Dabei handelt es sich um anhaltende Verschlechterungen,

ausgehend von einem stabilen Zustand, über das Maß täglicher Schwankungen hinaus, die akut auftreten und eine Änderung der Dauermedikation eines COPD-Patienten erforderlich machen [14]. Diese treten verstärkt im Winter und hauptsächlich aufgrund von Infektionen auf. Sind die ambulanten Therapieoptionen, bestehend aus einer Steigerung des Bronchodilatatoreinsatzes, der Gabe von systemischen Glucocorticoiden und der Gabe von Antibiotika, nicht indiziert beziehungsweise nicht erfolgreich, ist eine stationäre Behandlung notwendig [1].

Inhalationssysteme

Bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen wie der COPD wird die inhalative Applikation der oralen Applikation vorgezogen, da mit geringeren Dosen möglicherweise bessere und raschere Effekte erreicht werden und gleichzeitig weniger systemische unerwünschte Wirkungen in Kauf genommen werden müssen. Zur Wahl des Inhalators bei der Behandlung der COPD werden neben der Wirksamkeit und Sicherheit folgende Kriterien genannt: Verfügbarkeit, Kosten, Einheitlichkeit der Inhalationssysteme bei Einnahme mehrerer Substanzen, Handhabbarkeit durch den Patienten und Patientenpräferenz [15].

Tiotropiumbromid befindet sich in 2 Applikationsformen im Handel. Beim Spiriva HandiHaler handelt es sich um einen Pulverinhalator, bei dem sich die zu inhalierende Einzeldosis in einer Kapsel befindet, die vor der Inhalation innerhalb des Gerätes angestochen wird. Die empfohlene tägliche Dosis ist 1 Kapsel, die 18 μg Tiotropium-Ion enthält und davon 10 μg abgibt [12]. Der Respimat Soft Inhaler ist mit einer Fertiginhalatlösung bestückt und erzeugt im Gegensatz zu Dosieraerosolen die für die Inhalation erforderliche Dosis nicht als kurzen Treibgas-Sprühstoß, sondern unter mechanischem Druck als länger anhaltende Sprühwolke [16]. Die empfohlene tägliche Dosis, appliziert mit 2 Hüben des Spiriva Respimat, ist 5 μg Tiotropium-Ion [17].

2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie der Verfügbarkeit und dem Zulassungsstatus von Tiotropiumbromid- und Vergleichspräparaten zur Therapie der COPD in Deutschland.

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind daher

- die Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid im Vergleich zu einer Placebogabe oder anderen medikamentösen Therapieoptionen, einzeln oder in Kombination, und
- die vergleichende Nutzenbewertung der beiden Tiotropiumbromid-Anwendungsformen HandiHaler und Respimat,

jeweils für die inhalative Dauertherapie von Patienten mit COPD hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat mit seinen Schreiben vom 22.02.2005 (Auftrag) und vom 25.08.2009 (Auftragskonkretisierung) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Tiotropiumbromid bei COPD beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 30.10.2009 Patientenvertreter des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e. V. und der Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 12.04.2010 wurde am 19.04.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.05.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 16.06.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 02.08.2010) publiziert.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Es werden lediglich die methodischen Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan beschrieben. Dies erfolgt in Abschnitt 4.5.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten mit COPD berücksichtigt. Die Diagnose sollte anhand von Kriterien anerkannter Leitlinien gesichert und Asthmapatienten sollten ausgeschlossen sein.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Aus den Zielen der Untersuchung ergaben sich folgende Prüf- und Vergleichsinterventionen:

- a) Die zu pr
 üfende Intervention war die inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid. Als Vergleichsintervention wurde eine Placebobehandlung oder eine andere in Deutschland verf
 ügbare medikament
 öse Therapieoption (einzeln oder in Kombination) zur inhalativen Dauertherapie der COPD betrachtet.
- b) Die zu prüfende Intervention war die inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch den HandiHaler. Als Vergleichsintervention wurde die inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch den Respimat, betrachtet.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- COPD-Symptome
- Exazerbationen
- Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten und / oder von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- körperliche Belastbarkeit
- COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ergänzend sollten der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt werden. Ein Nutzen oder Zusatznutzen konnte sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden waren.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Da es sich bei der COPD um eine chronische Erkrankung handelt, werden die Patienten in der Regel über lange Zeit medikamentös behandelt. Dementsprechend sollte der Langzeitnutzen der Behandlung mit Tiotropiumbromid untersucht werden.

Eingeschlossen wurden daher Studien mit einer Behandlungs- und Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten. Dies entspricht einer Studiendauer, wie sie für den Nachweis einer Linderung von COPD-Symptomen von der EMA als relevant angesehen wird [18].

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einsc	Einschlusskriterien		
E1	Patienten mit COPD (siehe auch Abschnitt 4.1.1)		
E2a	Intervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid (siehe auch Abschnitt 4.1.2)	E2b	Intervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch HandiHaler (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
ЕЗа	Vergleichsintervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Placebo oder einer anderen in Deutschland verfügbaren medikamentösen Therapieoption (siehe auch Abschnitt 4.1.2)	E3b	Vergleichsintervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch Respimat (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert		
E5	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)		
E6	Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 6 Monate		
E7	Vollpublikation verfügbar ^a		

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [19] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben hätten, war geplant, die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen anzupassen. Es traten keine Zulassungsänderungen auf, durch die die Kriterien des Studieneinschlusses beeinflusst wurden.

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen werden. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen werden sollten Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

In dieser Nutzenbewertung trat keine Konstellation auf, in der eine Studie die oben genannten Kriterien nicht vollständig erfüllte.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, sowohl vollständig publizierte als auch nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Behandlung mit Tiotropiumbromid bei Patienten mit COPD wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien sollte in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE,
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, Health Technology Assessment-Berichte): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 13.04.2010 statt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken wurden die nachfolgenden Quellen durchsucht. Die resultierenden Datenbankeinträge beziehungsweise Dokumente dienten der Identifikation weiterer publizierter und nicht publizierter relevanter Studien sowie der Beschaffung zusätzlicher Studienunterlagen und ergänzender Informationen zu relevanten Studien.

4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die Suche in Studienregistern wurde zunächst in ClinicalTrials.gov, im IFPMA-Register, im Studienportal der WHO und im Studienregister der Firma Boehringer Ingelheim durchgeführt. Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden 3 potenziell relevante Studien identifiziert, die von den Firmen Novartis Pharma GmbH und GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gesponsert wurden. Daher wurden auch die Studienregister dieser beiden Hersteller in die Suche eingeschlossen. Damit wurden folgende öffentlich zugänglichen Studienregister durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: http://www.clinicaltrials.gov.
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [online]. URL: http://apps.who.int/trialsearch.

- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. IFPMA Clinical Trials Portal [online]. URL: http://clinicaltrials.ifpma.org.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. PhRMA Clinical Study Results Database [online]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org.
- Novartis. Clinical Trial Results Database [online]. <u>URL: http://www.novctrd.com.</u>
- GlaxoSmithKline. GSK Clinical Study Register [online]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com.

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 16.04.2010 und am 05.08.2010 (Novartis, GlaxoSmithKline) statt.

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen

Zusätzlich wurden öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden auf folgenden Webseiten durchsucht (Recherche Dezember 2009):

- European Medicines Agency (EMEA, http://www.emea.europa.eu)
- Food and Drug Administration (FDA, http://www.fda.gov)

4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien des Herstellers unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [20].

Die Hersteller wurden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgte dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellten die Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifizierte das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragte das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen war außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wurde.

Es wurden entsprechende Anfragen an die Hersteller der beiden in Deutschland zugelassenen Tiotropiumbromid-Präparate (Spiriva 18 µg im HandiHaler und Spiriva 2,5 µg im Respimat) gestellt, die Firmen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Pfizer Deutschland GmbH.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden 3 herstellergesponserte potenziell relevante Studien identifiziert, die von den Firmen Novartis Pharma GmbH und GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG initiiert wurden. Eine Recherche in den Studienregistern dieser Hersteller ergab keine weiteren relevanten Studien. Die beiden Hersteller, mit denen bereits eine projektunabhängige Vertraulichkeitsvereinbarung bestand, wurden ausschließlich um die Übermittlung der Studienberichte zu den in der bibliographischen Recherche identifizierten Untersuchungen gebeten.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die Selektion relevanter Publikationen wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

1. Mögliche Dokumente zum Thema

Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen: a) Patienten mit COPD, b) Studie mit Tiotropiumbromid, c) Humanstudie (kein Tierexperiment, Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

- 2. Systematische Übersichten / HTA-Berichte zur Fragestellung der Bewertung
- 3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine systematischen Reviews zur vorliegenden Fragestellung sind

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden dann die Studien selektiert, die die vollständigen Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten (Abschnitt 4.1.6).

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Im zweiten Selektionsschritt wurden innerhalb der Dokumente zum Thema und der systematischen Übersichten / HTA-Berichte ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung sicher nicht erfüllten (Abschnitt 4.1.6). Alle verbleibenden Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien sowie innerhalb der Dokumente zum Thema dem für die Bewertung relevanten Studienpool oder dem Pool der begründet auszuschließenden Studien zugeordnet (Abbildung 1).

Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten relevanten Sekundärpublikationen wurden nach weiteren potenziell relevanten Primärpublikationen beziehungsweise Studien durchsucht. Die so identifizierten, zusätzlichen potenziell relevanten

Dokumente wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Resultierende Volltexte wurden erneut von 2 Reviewern bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Resultierende Dokumente aus Studienregistern wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

Sowohl öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen als auch Herstellerunterlagen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz prüfte. Ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden jeweils durch Diskussion der beiden Reviewer aufgelöst.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Falls relevante Informationen den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und kein Sponsor, i. d. R. der Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar war, wurden Anfragen an die Autoren der
Publikationen gestellt. Informationen zu Studien, die von einem Pharmaunternehmen gesponsert
bzw. durchgeführt wurden, wurden bei dem jeweiligen Hersteller nachgefragt. Voraussetzung
hierfür waren der Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten
Informationsübermittlung und die Erfüllung der Stufe 1 dieser Vereinbarung (siehe auch 4.2.2.3).

4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen der Anhörungsverfahren zum Berichtsplan und zum Vorbericht war bzw. ist die Benennung (zusätzlicher) relevanter Studien möglich. Relevante Informationen aus dieser Anhörung wurden bzw. werden ggf. in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt erfolgte die Extraktion der Daten anhand von standardisierten Datenextraktionstabellen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion und die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Bei diskrepanten Angaben zwischen dem Studienbericht und der Publikation wurden die Daten des Studienberichts in den Tabellen dargestellt. Sofern es sich dabei um relevante Diskrepanzen handelte, wurde dies vermerkt. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Personals
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Das Verzerrungspotenzial wurde als "niedrig" oder "hoch" eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als "niedrig" oder "hoch" eingestuft. Falls diese Einstufung als "hoch" erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als "hoch" bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als "hoch" führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für die Bewertung der Umsetzung des ITT-Prinzips wurde ein Abgleich zwischen den Populationen der randomisierten Patienten und den jeweils berichteten Auswertungspopulationen vorgenommen. Wenn der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil), bezogen auf die randomisierten Patienten, größer als 10 % war oder wenn die Differenz zwischen den nicht berücksichtigten Patienten in der Auswertung der jeweiligen Behandlungsarme mehr als 5 %-Punkte betrug, wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips als nicht adäquat bewertet.

4.4 Informations synthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt wurde, hing insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, sollte die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Bei der Betrachtung von Responderanalysen war es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Lag bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile der Responder zwischen den Gruppen vor, wurde dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorlagen, musste auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMDs in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wurde dann 0,2 verwendet: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Dies sollte gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als "klein" angesehen werden kann [21,22].

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (siehe 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die berücksichtigten Zielgrößen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Relevante Endpunkte und zugeordnete Studienendpunkte / Operationalisierungen

Endpunkt	Studienendpunkte / Operationalisierungen	
COPD-Symptome	Scores für Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge und Sputummenge	
	Symptomsummenscore mehrerer Symptome (Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und Sputumfarbe)	
	Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik	
	Anteil der Tage ohne COPD-Symptomatik	
	Transition Dyspnea Index (TDI)	
Exazerbationen	Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation	
	Zahl der Exazerbationen	
	Anteil der Patienten mit mindestens einem ungeplanten ambulanten Arztbesuch wegen Exazerbationen	
	Zahl ungeplanter ambulanter Arztbesuche wegen Exazerbationen	
	Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen	
	Zahl von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen	
gesundheitsbezogene	St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	
Lebensqualität	Short Form 36 (SF-36)	
	Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)	
körperliche Belastbarkeit	tägliche Schrittzahl	
	Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung	
	Shuttle-Gehtest	
	6-Minuten-Gehtest	
	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)	
	Beschäftigungsstatus, bedingt durch COPD (Verrentung, Arbeitslosigkeit, Arbeitsunfähigkeit)	
	Score Einschränkung täglicher Aktivitäten	
	Tage mit/ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten	
COPD-assoziierte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	4 verschiedene Konstrukte aus der Standarddokumentation der unerwünschten Ereignisse	
COPD-bedingte Letalität	4 verschiedene Konstrukte aus der Standarddokumentation der unerwünschten Ereignisse	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Relevante Endpunkte und zugeordnete Studienendpunkte / Operationalisierungen (Fortsetzung)

Endpunkt	Studienendpunkte / Operationalisierungen	
Gesamtmortalität	Todesfälle	
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unerwünschte Ereignisse, insgesamt	
interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Keine relevanten Daten verfügbar.	
Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung	Keine relevanten Daten verfügbar.	

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [23]. Ausnahmen von dieser Regel konnten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [24]. Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [25]. In begründeten Ausnahmefällen wurden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch

andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [26].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (p > 0,2 für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.2 durchgeführt.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z.B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien "hoch" und "niedrig" wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt konnte z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung (p < 0,05). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der

möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- COPD-Schweregrad
- Raucherstatus

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.5 Änderungen der Methodik

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan. Es war jedoch teilweise eine Konkretisierung und Ergänzung des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik erforderlich. Insbesondere sei dabei hingewiesen auf:

- In Abschnitt 4.4 wurde der Begriff "Relevanzschwelle" durch "Irrelevanzschwelle" ersetzt. Dabei handelt es sich jedoch nicht um eine Änderung der Methodik, sondern lediglich um eine sprachliche Korrektur, da den verwendeten Schwellen zur Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden stets das Konzept der Irrelevanzschwelle zugrunde lag.
- In Abschnitt 4.4.4 wurde ergänzt, dass ein p-Wert im Interaktionstest zwischen 0,05 und 0,2 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation lieferte.
- In Abschnitt 4.3 wurde die Konkretisierung ergänzt, dass die Umsetzung des ITT-Prinzips als nicht adäquat bewertet wurde, wenn der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung, bezogen auf die randomisierten Patienten, größer als 10 % war, oder wenn die Differenz zwischen den nicht berücksichtigten Patienten in der Auswertung der jeweiligen Behandlungsarme mehr als 5 %-Punkte betrug.

5 Ergebnisse

Im Text des Ergebniskapitels 5 und in allen Ergebnistabellen und Abbildungen werden für Tiotropiumbromid und Ipratropiumbromid die Bezeichnungen Tiotropium und Ipratropium verwendet, um die Darstellung und Lesbarkeit zu erleichtern.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt die zusammengefassten Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken, der Sichtung relevanter Sekundärliteratur und des Literaturscreenings gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach Ausschluss von 354 Duplikaten ergaben sich insgesamt 808 zu screenende Treffer. Von beiden Reviewern wurden 563 Zitate übereinstimmend aufgrund des Abstracts und Titels beziehungsweise des Volltextscreenings als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) eingestuft.

Insgesamt wurden 29 systematische Übersichten (siehe Anhang C) identifiziert, durch deren Sichtung 1 weiteres potenziell relevantes Dokument zum Thema identifiziert wurde.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 217 potenziell relevante Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 186 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 4.1.6). Deren Zitate finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

37 Dokumente zum Thema wurden ausgeschlossen, weil sie als Abstractpublikationen und nicht als Vollpublikationen vorlagen. 35 dieser Abstractpublikationen konnten Studien, für die auch Vollpublikationen vorlagen, zugeordnet werden. 2 Abstractpublikationen (zu 2 Studien) konnten keiner Studie mit Vollpublikation zugeordnet werden und wurden deshalb als potenziell relevant eingestuft. Die Relevanz dieser Studien konnte auch durch Autorenanfragen nicht abschließend geklärt werden (siehe Abschnitt 5.1.3). Insgesamt resultierten aus dem Prozess 29 Vollpublikationen zu 15 relevanten Studien.

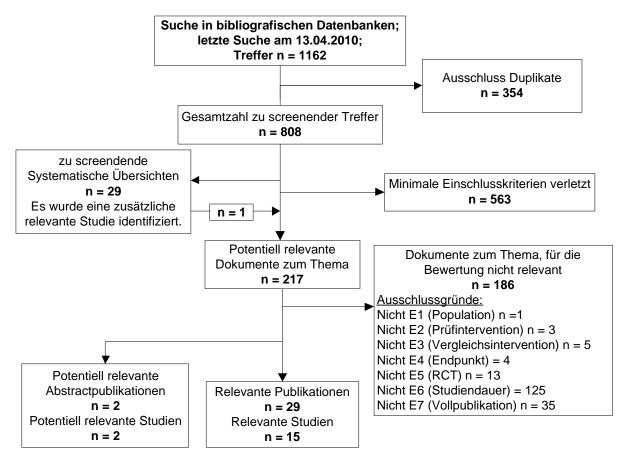


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der die bibliographische Recherche ergänzenden Suche nach publizierten und nicht publizierten relevanten Studien sowie der Beschaffung zusätzlicher Studienunterlagen.

5.1.2.1 Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.1 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 4 relevante Studien identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche gefunden wurden (Tabelle 8). Insgesamt wurden zu 13 Studien Ergebnisberichte in den Registereinträgen identifiziert (Tabelle 9).

Zusätzlich fand sich im Studienregistereintrag der Studie INHANCE ein Hinweis auf eine Publikation dieser Studie [28,29], die nicht in der bibliographischen Recherche identifiziert worden war, da sie erst nach dem letzten Recherchezeitpunkt veröffentlicht wurde. (Die Studienregister der Firmen Novartis Pharma und GlaxoSmithKline wurden erst 4 Monate nach der bibliographischen Recherche durchsucht, siehe Abschnitt 4.2.2.1.)

Tabelle 8: In Studienregistern zusätzlich identifizierte relevante Studien (nicht über die bibliografische Literaturrecherche gefunden)

Studienregister ID	Studie	Studienregister
NCT00528996	1205.14	Clinicaltrials.gov
NCT00168844	205.254	Clinicaltrials.gov / Boehringer Ingelheim
NCT00168831	205.255	Clinicaltrials.gov / Boehringer Ingelheim
NCT00387088	205.372	Clinicaltrials.gov / Boehringer Ingelheim

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte Ergebnisberichte relevanter Studien

Studie	Studienregister	[Zitat Ergebnisbericht]
205.214 (MISTRAL)	Boehringer Ingelheim	[30]
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	Boehringer Ingelheim	[31]
205.235 (UPLIFT)	Boehringer Ingelheim	[32]
205.254	Boehringer Ingelheim	[33]
205.255	Boehringer Ingelheim	[34]
205.256 (TIPHON)	Boehringer Ingelheim	[35]
205.259 (SAFE)	Boehringer Ingelheim	[36]
205.266	Boehringer Ingelheim	[37]
205.270	Boehringer Ingelheim	[38]
205.372	Boehringer Ingelheim	[39]
FOR258F2402	Novartis	[40]
CQAB149B2335s (INHANCE)	Novartis	[41]
SCO40036 (INSPIRE)	GlaxoSmithKline	[42]

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Auf der Website der EMEA wurden zum Wirkstoff Tiotropium keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Tiotropium für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 21-395 (Veröffentlichungsdatum 30.01.2004)
 - Medical Review(s) [43]
 - Statistical Review(s) [44]

In diesen Dokumenten fanden sich folgende 5 relevante Studien, die weder über die bibliografische Literaturrecherche noch über die durchsuchten Studienregister identifiziert werden konnten: 205.117, 205.126A, 205. 126B, 205.128 und 205.137.

5.1.2.3 Herstellerunterlagen

In den folgenden Abschnitten wird das Ergebnis der Anfragen an 4 Hersteller gemäß Abschnitt 4.2.2.3 dargestellt.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Die Firma Boehringer Ingelheim Pharma unterschrieb die Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

In der von diesem Hersteller zugesandten Übersicht über Studien mit dem zu bewertenden Präparat wurden 21 relevante Studien identifiziert, 11 davon wurden nicht über die bibliografische Literaturrecherche gefunden (1205.14, 205.117, 205.126A, 205.126B, 205.128, 205.137, 205.254, 205.255, 205.365, 205.368/EXACTT und 205.372). 2 der relevanten Studien wurden über keinen anderen Rechercheschritt identifiziert (205.365, 205.368/EXACTT).

Wie vom IQWiG angefragt, wurden von der Firma Boehringer die Studienberichte zu allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien, die von diesem Hersteller gesponsert waren, übermittelt (siehe Tabelle 10).

Zudem fanden sich in den Informationen des Herstellers Hinweise auf 3 Publikationen zu den Studien 205.235/UPLIFT [45], 205.368/EXACTT [46] und 205.389/POET [47], die erst nach dem Zeitpunkt der letzten Recherche veröffentlicht worden waren.

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tabelle 10: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen der Firma Boehringer Ingelheim Pharma

Studie	Verfügbare Dokumente	
1205.14	Studienbericht 2009 [48]	
	SGRQ-Responderanalyse 2011 ^a [49]	
205.117	Studienbericht 1999 [50]	
205.126A	Studienbericht 2000 [51]	
205.126B	Studienbericht 2000 [52]	
205.128	Studienbericht 1999 [53]	
205.130	Studienbericht 2002 [54]	
205.137	Studienbericht 2002 [55]	
205.214 (MISTRAL)	Studienbericht 2004 [56]	
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	Studienbericht 2003 [57]	
205.235 (UPLIFT)	Studienbericht 2008 [58]	
205.247	Studienbericht Boehringer 2007 [59]	
205.254	Studienbericht 2006 [60]	
	Studienbericht 2006 (gemeinsame Auswertung 205.254 / 205.255) [61]	
205.255	Studienbericht 2005 [62]	
	Studienbericht 2006 (gemeinsame Auswertung 205.254 / 205.255) [61]	
205.256 (TIPHON)	Studienbericht 2005 [63]	
205.259 (SAFE)	Studienbericht 2005 [64]	
205.266	Studienbericht 2004 [65]	
205.270	Studienbericht 2006 [66]	
205.365	Studienbericht 2009 [67]	
250.368 (EXACTT)	Studienbericht 2010 [68]	
205.372	Studienbericht 2009 [69]	
205.389 (POET)	Studienbericht 2010 [70]	

 $25.10.201\overline{1}$

Pfizer Deutschland GmbH

Das Unternehmen Pfizer Deutschland wies darauf hin, dass die Anfragen des IQWiG von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma bearbeitet werden, da die Firma Pfizer Deutschland die Tiotropiumpräparate lediglich als Lizenznehmer vertreibt.

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Mit der Firma GlaxoSmithKline bestand bereits eine projektunabhängige Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Die Firma übermittelte den angefragten Studienbericht der Studie INSPIRE [71], in der ihr Salmeterol-Fluticason-Kombipräparat als Komparator zu Tiotropium eingesetzt wurde.

Novartis Pharma GmbH

Mit der Firma Novartis Pharma bestand bereits eine projektunabhängige Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Die Firma übermittelte die angefragten Studienberichte ihrer Studien FOR258F2402 [72] und INHANCE [73], in denen jeweils ihr Formoterol- beziehungsweise Indacaterolpräparat als Komparator zu Tiotropium eingesetzt wurde.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

In 2 Fällen wurden Autoren potenziell relevanter Publikationen kontaktiert, da aus der bibliographischen Recherche jeweils nur ein Poster vorlag, das sich keiner bereits identifizierten Studie zuordnen ließ. Da in beiden Fällen keine Antwort folgte, wurden die beiden Studien Mahmud 2007 (Bangladesch, 100 Patienten, Tiotropium vs. Salmeterol, 6 Monate) [74] und Tsao 2006 (Taiwan, 80 Patienten, Tiotropium vs. Ipratropium, Dauer unklar) [75] zwar als potenziell relevant eingestuft, aber aufgrund mangelnder Informationen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Außerdem wurde eine Autorenanfrage an den Autor der Studie Fang 2008 mit der Bitte um zusätzliche Studieninformationen gestellt. Auch auf diese Anfrage folgte keine Antwort.

5.1.4 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken, Studienregistern und öffentlichen Zulassungsunterlagen sowie Anfragen an Hersteller und Autoren ergaben den Pool aus Studien von sicherer Relevanz, wie er nachfolgend in Tabelle 11 dargestellt ist. Abbildung 2 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien in verschiedene Studienkonzepte. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit den berücksichtigten Unterlagen werden nochmals zusammenfassend in Kapitel 8 aufgelistet.

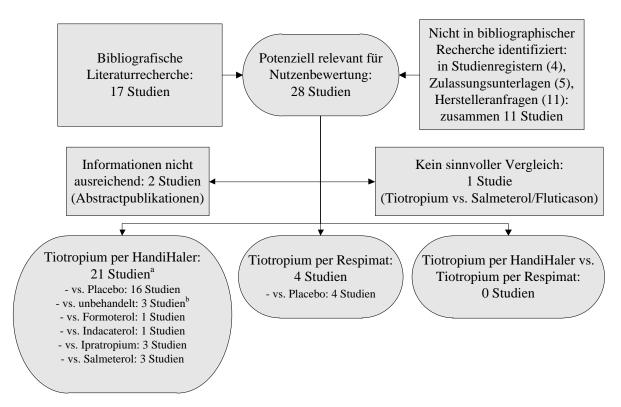


Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD

a: Studien mit mehreren Komparatoren werden in nachfolgender Liste mehrfach genannt.

b: 1 Studie zum Vergleich Monotherapie mit Tiotropium vs. keine Behandlung, 1 Studie zum Vergleich Triotropium vs. keine Tiotropiumgabe auf einer Grundmedikation von Formoterol, 1 Studie zum Vergleich Tiotropium vs. keine Tiotropiumgabe auf einer Grundmedikation von Salmeterol / Fluticason.

vs.: versus

Von 2 potenziell relevanten Studien lagen lediglich Abstractpublikationen (Mahmud 2007 [74], Tsao 2006 [75]) vor. Daher wurden diese in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.1.3).

In den beiden Studien INSPIRE und Fang 2008 wurde eine Monotherapie mit Tiotropium mit der Kombination Salmeterol und Fluticason verglichen. Dies stellt einen Vergleich des Bronchodilatators Tiotropium mit dem Bronchodilatator Salmeterol in Kombination mit dem Glucocorticoid Fluticason dar. Damit kommt in der Vergleichsgruppe durch die Gabe des Glucocorticoids ein zusätzliches Wirkprinzip zum Einsatz. Die beiden verglichenen Therapieoptionen stellen im Rahmen der Therapieeskalation bei der Behandlung der COPD keine sinnvollen Therapiealternativen dar. In der Studie INSPIRE wurden darüber hinaus Patienten, die vor dem Einschluss in die Studie bereits mit einer Kombination aus Bronchodilatator und Glucocorticoid behandelt wurden (50 % der eingeschlossenen Patienten), in der Tiotropiumgruppe ohne Glucocortoid weiterbehandelt, während die Patienten, die in die Salmeterol-Fluticason-Gruppe randomisiert wurden, erneut ein Glucocorticoid erhielten. In dieser Konstellation ist kein fairer Therapievergleich gegeben.

Die Datengrundlage und die Ergebnisse der Studie INSPIRE und die entsprechenden Ergebnisse dieses Vergleichs in der Studie Fang 2008 sind daher nur tabellarisch im Anhang dargestellt (siehe Anhang E, Seite 376, Tabelle 70 bis Tabelle 93), flossen aber nicht in die Bewertung ein.

Insgesamt wurden 25 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. 21 Studien untersuchten Tiotropium per HandiHaler, in 4 Studien wurde Tiotropium per Respimat eingesetzt. Studien zum direkten Vergleich der Applikation per HandiHaler mit der Applikation per Respimat wurden nicht identifiziert.

Soweit vorhanden wurde im Text primär als Studienbezeichnung die Studiennummer verwendet. Nur bei den häufiger im Text erwähnten Studien der Nummern 205.235, 205.368, CQAB149B2335s und 205.389 wurden jeweils die entsprechenden Akronyme UPLIFT, EXACTT, INHANCE und POET benutzt. Bei allen übrigen Studien wurden der Name des Erstautors und das Jahr der jüngsten Veröffentlichung verwendet.

Zur Verfügung stehende Dokumente zum Studienpool

Für 5 der 25 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien lagen keine Zeitschriftenpublikationen vor. Für weitere 5 Studien wurden zwar Publikationen identifiziert (205.117 [76], 205.128 [76], 205.137 [77], 205.126A [78], 205.126B [78]), dabei handelte es sich aber jeweils um gepoolte Auswertungen zweier designgleicher Studien. Die Studien gingen auf Basis des Studienberichts jeweils einzeln in die Nutzenbewertung ein. Für die 2 nicht herstellergesponserten, chinesischen Studien Jia 2008 und Fang 2008 standen ausschließlich Publikationen zur Verfügung. Für alle Studien der Firmen Boehringer (21) und Novartis (2) waren Studienberichte und zum Teil Studienregisterberichte verfügbar.

Tabelle 11: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD

Studie	Relevante Unterlagen	Primäre				
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen	Identifikationsquelle der Studie ^a			
Tiotropium (Ha	Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo					
205.117	nein (nur als gepoolte Analyse mit 205.128)	Studienbericht Boehringer Ingelheim 1999 [50]	Herstellerangaben			
205.128	nein (nur als gepoolte Analyse mit 205.117)	Studienbericht Boehringer Ingelheim 1999 [53]	Herstellerangaben			
205.214 (MISTRAL)	Dusser 2006 [79]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2004 [56]	Literaturrecherche			
		Registerbericht Boehringer Ingelheim 2004 [30]				
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	Casaburi 2005 [80] Kesten 2008 [81]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2003 [57]	Literaturrecherche			
		Registerbericht Boehringer Ingelheim 2003 [31]				
205.247	Ambrosino 2008 [82]	Studienbericht Boehringer 2007 [59]	Literaturrecherche			
205.256 (TIPHON)	Tonnel 2008 [83]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2005 [63]	Literaturrecherche			
		Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [35]				
205.259 (SAFE)	Chan 2007 [84]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2005 [64]	Literaturrecherche			
		Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [36]				
205.266	Greenland 2008 [85] Kesten 2007 [86]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2004 [65]	Literaturrecherche			
	Niewoehner 2005 [87] Niewoehner 2007 [88] Rice 2008 [89]	Registerbericht Boehringer Ingelheim 2004 [37]				
205.270	Powrie 2007 [90]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 [66]	Literaturrecherche			
		Registerbericht Boehringer Ingelheim 2006 [38]				
205.365	nein	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2009 [67]	Herstellerangaben			
	andiHaler) vs. keine Beha	_				
	lmeterol / Fluticason vs.	Saimeteroi / Fluticason	Titanatanin 1			
Fang 2008	Fang 2008 [91]		Literaturrecherche			

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD (Fortsetzung)

Studie	Relevante Unterlagen		Primäre
-	Publikation	Zusätzliche Unterlagen	Identifikationsquelle der Studie ^a
Tiotropium (Han	diHaler) vs. Placebo- L	angzeitstudie	
205.235 (UPLIFT)	Celli 2009 [92]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2008	Literaturrecherche
	Decramer 2004 [93]	[58]	
	Decramer 2009 [94]	Registerbericht Boehringer Ingelheim 2008 [32]	
	Tashkin 2008 [95]		
	Tashkin 2010a [96]		
	Tashkin 2010b [45]		
	Troosters 2010 [97]		
250.368 (EXACTT)	Cooper 2010 [46]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2010 [68]	Herstellerangaben
Tiotropium (Resp	oimat) vs. Placebo		
205.254	nein	Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [33]	Herstellerangaben
		Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 [60]	
		Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 (gemeinsame Auswertung 205.254 / 205.255) [61]	
205.255	nein	Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [34]	Herstellerangaben
		Studienbericht Boehringer Ingelheim 2005 [62]	
		Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 (gemeinsame Auswertung 205.254 / 205.255) [61]	
205.372	nein	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2009 [69]	Herstellerangaben
		Registerbericht Boehringer Ingelheim 2009 [39]	
1205.14	nein	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2009 [48]	Herstellerangaben
		SGRQ-Responderanalyse 2011 ^b [49]	
Tiotropium (Han	diHaler) vs. Formotero	ol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo	
FOR258F2402°	Vogelmeier 2008 [98]	Registerbericht Novartis 2007 [40]	Literaturrecherche
		Studienbericht Novartis 2009 [72]	
Tiotropium (Han	diHaler) vs. Indacatero	ol vs. Placebo	
CQAB149B2335s	Barnes 2010 [99]	Registerbericht Novartis 2007 [41]	Literaturrecherche
(INHANCE)	Donohue 2010 [28,29]	Studienbericht Novartis 2008 [73]	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD (Fortsetzung)

Studie	Relevante Unterlagen		Primäre				
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen	Identifikationsquelle der Studie ^a				
Tiotropium (Hai	Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130	Donohue 2002 [100] Donohue 2003 [101]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2002 [54]	Literaturrecherche				
205.137	nein (nur als gepoolte Analyse mit 205.130)	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2002 [55]	Herstellerangaben				
Tiotropium (Hai	ndiHaler) vs. Salmetero	I					
205.389 (POET)	Beeh 2009 [102] Vogelmeier 2011 [47]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2010 [70]	Literaturrecherche				
Tiotropium (Hai	ndiHaler) vs. Ipratropiu	ım					
205.126A	Vincken 2002 [78] (gepoolte Analyse mit 205.126B) ^d	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2000 [51]	Herstellerangaben				
205.126B	Vincken 2002 [78] (gepoolte Analyse mit 205.126A) ^d	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2000 [52]	Herstellerangaben				
Jia 2008	Jia 2008 [103]		Literaturrecherche				

a: Alle relevanten Studien, die nicht durch die bibliographische Recherche, aber in Studienregistern und öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert wurden, fanden sich auch in den vom Hersteller übermittelten Unterlagen. Daher sind die in Studienregistern und öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifizierten Studien nicht in dieser Tabelle gekennzeichnet.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 12 bis Tabelle 14 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 25 in den Bericht eingeschlossenen Studien dargestellt.

Studiendesign

Tabelle 12 stellt die Übersicht der bewerteten Studien dar. Bei allen 25 eingeschlossenen Studien handelte es sich um randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudien. Die meisten Studien waren multizentrisch und wurden überwiegend in westlichen Industrienationen durchgeführt. Bis auf 2 offene Studien (Fang 2008 und Jia 2008) und 2 Studien, in denen nur

b: Die im Studienbericht offensichtlich fehlerhafte Auswertung wurde vom Hersteller auf Anfrage in korrigierter Form nachgereicht.

c: Nummer des Studienberichtes, Nummer des Registerberichtes: CFOR258F2402.

d: Da die Publikation Vincken 2002 relevante Daten enthält, wurde sie eingeschlossen, obwohl es sich (abweichend von den Einschlusskriterien) um keine Publikation einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie handelt. Siehe Erklärung in Abschnitt 5.3.2.1.

der Tiotropiumarm offen war (Studien FOR255F2404 und INHANCE), waren alle Studien doppelblind.

Von den 25 Studien hatten 23 eine Studiendauer von 6 bis 12 Monaten. Lediglich die Studien EXACTT (Tiotropium vs. Placebo: 2 Jahre) und UPLIFT (Tiotropium vs. Placebo: 4 Jahre) hatten eine Studiendauer von über einem Jahr. In 22 Studien wurden zwischen 100 und 2000 Patienten eingeschlossen. Die Studien 205.372 (Tiotropium vs. Placebo: ca. 4000 Patienten), UPLIFT (Tiotropium vs. Placebo: 6000 Patienten) und POET (Tiotropium vs. Salmeterol: 7400 Patienten) hatten eine deutlich höhere Zahl eingeschlossener Patienten.

Von den 25 eingeschlossenen Studien hatten 5 Studien mehr als 2 Behandlungsarme, die in die Bewertung einbezogen wurden. In insgesamt 21 Studien wurde Tiotropium mit Placebo bzw. mit keiner Behandlung (Fang 2008) verglichen. In je einer Studie wurde der Effekt einer zusätzlichen Gabe von Tiotropium zu einer Grundmedikation mit Formoterol (FOR258F2402) beziehungsweise zu einer Grundmedikation mit der Kombination aus Fluticason und Salmeterol (Fang 2008) untersucht. Darüber hinaus standen insgesamt 8 Studien zum Vergleich mit Therapiealternativen zur Verfügung: jeweils 1 Studie zum Vergleich mit Formoterol (FOR258F2402) und Indacaterol (INHANCE) sowie jeweils 3 Studien zum Vergleich mit Ipratropium und Salmeterol.

In 21 Studien wurde der Inhalator HandiHaler verwendet, in 4 Studien der Inhalator Respimat. In diesen 4 Studien wurde Tiotropium mit Placebo verglichen. Eine Studie, die die beiden Inhalatortypen HandiHaler und Respimat miteinander verglich, wurde nicht identifiziert.

10 der ausschließliche primäre Endpunkt In Studien war der Studien die Einsekundenkapazität (FEV₁), in einer Studie die maximale expiratorische Ausflussrate (PEFR) und in einer Studie Entzündungsmarker im Sputum. Diese Endpunkte wurden jedoch nicht als patientenrelevant angesehen und flossen somit nicht in die Bewertung ein. Bei 2 Studien wurde kein primärer Endpunkt spezifiziert. Auf der anderen Seite waren 11 Studien durch ihren primären Endpunkt zumindest zusätzlich auf die Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten ausgelegt. Eine studienspezifische Übersicht der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte findet sich zu Beginn des Abschnitts 5.3 in Tabelle 16.

Studienpopulationen

Tabelle 13 stellt die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der in die Nutzenbewertung eingeflossenen Studien dar.

In fast allen Studien wurden Patienten von über 40 Jahren, die eine Raucherhistorie von mindestens 10 Packungsjahren hatten (Studie INHANCE: 20 Packungsjahre), eingeschlossen. Die einzige Ausnahme stellten die beiden chinesischen Studien Fang 2008 und Jia 2008 dar, in denen keine expliziten Angaben zum Alter oder zur Raucherhistorie zu Studienbeginn gemacht wurden. Die COPD-Diagnosesicherung erfolgte in allen Studien entsprechend den Leitlinien anhand des Quotienten aus FEV $_1$ und FVC (\leq 70 %) und des Ausschlusses von

25.10.2011

Asthma, die Festlegung des COPD-Schweregrades anhand des Quotienten aus der FEV₁ und dem FEV₁-Sollwert (siehe Kapitel 1). In den meisten Studien kam noch eine Reihe von Kriterien für den Ausschluss von Patienten mit Komorbiditäten vor allem des Herzens und der Atemwege zum Einsatz.

Die nachfolgende Tabelle 14 stellt die Charakteristika der Studienpopulation der einzelnen Studien dar. Das mittlere Alter in den eingeschlossenen Studien lag zwischen 61 und 68 Jahren (Studie Jia 2008: 73 Jahre) ohne größere Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In allen Studien waren die Patienten zum weitaus größeren Teil männlich, der Anteil der Frauen lag in der Regel zwischen 1 % (Studie 205.266) und 30 %. In nur 3 Studien (205.230, 205.259, Jia 2008) war der Anteil der Frauen größer als 40 %. Die mittlere Anzahl der Packungsjahre variierte zwischen den Studien zwischen 30 und 55. Abweichend davon lag diese Anzahl in den Studien 205.117, 205.128 und 205.230 bei ca. 60 sowie in der Studie 205.266 bei ca. 70. Die Krankheitsdauer war in den Studien vergleichbar und lag im Mittel zwischen 7 und 12 Jahren. Lediglich die Studie 205.365 wich mit im Mittel 4 Jahren davon ab. Die Schwere der Erkrankung korrelierte in etwa mit der Erkrankungsdauer; so hatten ebenfalls die Patienten in der Studie 205.365 eine FEV₁ zu Studienbeginn von im Mittel 65 % vom Sollwert. In den übrigen Studien variierte die FEV1 zwischen ca. 40 % und 55 % vom Sollwert. Größere Unterschiede hinsichtlich der Charakteristika der Patienten zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich insgesamt nur in den kleineren Studien.

Die Anteile der Patienten, die die jeweilige Studie abgebrochen haben, lagen zwischen 10 und 30 %, bei der Studie 205.230 und den beiden Langzeitstudien (UPLIFT, EXACTT) bei über 30 %. Größere Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen traten insbesondere in den placebokontrollierten Studien auf, wobei die Abbruchraten in den Placebogruppen in der Regel deutlich höher waren als im Tiotropium- oder ggf. in den weiteren aktiven Armen. Ausnahmen stellen hier die Studien 205.247, 205.270 und 205.365 dar, in denen unter Tiotropium mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Unter einer Behandlung mit Salmeterol oder Ipratropium waren die Abbruchraten ebenfalls höher als unter Tiotropium.

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Endpunkte ^a		
Tiotropium (Ha	Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo						
205.117	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	49 Wochen	Gesamtzahl: 470 Tiotropium 18 μ g: $N = 279$ Placebo: $N = 191$	USA (25)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse		
205.128	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	49 Wochen	Gesamtzahl: 451 Tiotropium $18 \mu g$: $N = 271$ Placebo: $N = 180$	USA (25)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse		
205.214 (MISTRAL)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	48 Wochen	Gesamtzahl: 1011 Tiotropium 18 μ g : N = 501 Placebo: N = 510	Frankreich (177)	Primär: morgendliche PEFR Sekundäre: Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse		
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	25 Wochen	Gesamtzahl: 108 Tiotropium 18 μ g (+ Rehabilitation von Woche 5 bis Woche 13): N = 55 Placebo (+ Rehabilitation von Woche 5 bis Woche 13): N = 53	USA (17)	Primär: körperliche Belastbarkeit Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse		

25.10.2011

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Endpunkte ^a
205.247	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	25 Wochen	Gesamtzahl: 234 Tiotropium 18 µg (+ Rehabilitation von Woche 5 bis Woche 13): N = 117 Placebo (+ Rehabilitation von Woche 5 bis Woche 13): N = 117	Italien (12)	Primär: körperliche Belastbarkeit Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, <i>unerwünschte</i> Ereignisse
205.256 (TIPHON)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	38 Wochen	Gesamtzahl: 555 Tiotropium 18 μg: N = 266 Placebo: N = 289	Frankreich (124)	Primär: Lebensqualität Sekundäre: Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse
205.259 (SAFE)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	48 Wochen	Gesamtzahl: 914 Tiotropium 18 µg: N = 608 Placebo: N = 306	Kanada (101)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
205.266	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	Gesamtzahl: 1829 Tiotropium 18 µg: N = 914 Placebo: N = 915	USA (26)	Primäre: Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen (Patienten mit mindestens einem Ereignis) Sekundäre: Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen (Zahl der Ereignisse), unerwünschte Ereignisse
205.270	RCT, parallel, doppelblind, monozentrisch	1 Jahr	Gesamtzahl: 142 Tiotropium 18 μ g: N = 69 Placebo: N = 73	UK (1)	Primär: Entzündungsmarker im Sputum Sekundäre: Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Endpunkte ^a
205.365	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 457 Tiotropium 18 μ g: $N = 238$ Placebo: $N = 219$	Belgien, Deutschland, Griechenland, Kanada, Niederlande, Portugal, Tschechien, Ukraine, UK, USA (59)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
	HandiHaler) vs. keir Salmeterol / Flutica				
Fang 2008	RCT, parallel, offen, monozentrisch	1 Jahr	$\label{eq:Gesamtzahl: 161} Gesamtzahl: 161 \\ Tiotropium 18 \ \mu g + Salmeterol \\ 100 \ \mu g \ / Fluticason 500 \ \mu g: \ N = 40 \\ Tiotropium 18 \ \mu g: \ N = 40 \\ Salmeterol 100 \ \mu g \ / Fluticason \\ 500 \ \mu g: \ N = 40 \\ Unbehandelt: \ N = 41 \\ \end{tabular}$	China (1)	Primär: keiner genannt Sekundäre: Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (H	HandiHaler) vs. Plac	cebo- Langzei	tstudie		
205.235 (UPLIFT)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	4 Jahre	Gesamtzahl: 5993 Tiotropium 18 μ g: N = 2987 Placebo: N = 3006	Weltweit 37 Länder (487)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
205.368 (EXACTT)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	96 Wochen	Gesamtzahl: 519 Tiotropium $18 \mu g$: $N = 260$ Placebo: $N = 259$	Argentinien, Brasilien, Deutschland, Italien, Portugal, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Ukraine, Kanada, USA (60)	Primär: körperliche Belastbarkeit Sekundäre: Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Endpunkte ^a
Tiotropium ((Respimat) vs. Placel	00			
205.254	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	48 Wochen	Gesamtzahl: 983 Tiotropium 5 μ g: N = 332 Tiotropium 10 μ g ^b : N = 332 Placebo: N = 319	Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Niederlande, Norwegen, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, UK, USA (77)	Primäre: Symptomatik (TDI), Exazerbationen, (Zahl der Ereignisse), Lebensqualität, FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik (Symptomscore), Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Exazerbationen (Patienten mit mindestens einer Exazerbation), unerwünschte Ereignisse
205.255	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	48 Wochen	Gesamtzahl: 1007 Tiotropium 5 μ g: N = 338 Tiotropium 10 μ g ^b : N = 335 Placebo: N = 334	Australien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Russland, Südafrika, Spanien, UK, USA (79)	Primäre: Symptomatik (TDI), Exazerbationen (Zahl der Ereignisse), Lebensqualität, FEV _I Sekundäre: Symptomatik (Symptomscore), Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Exazerbationen (Patienten mit mindestens einer Exazerbation), unerwünschte Ereignisse
205.372	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	48 Wochen	Gesamtzahl: 3991 Tiotropium 5 µg: N = 1989 Placebo: N = 2002	Weltweit 31 Länder (336)	Primäre: FEV ₁ , Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) Sekundäre: Exazerbationen (Patienten mit mindestens einer Exazerbation und Zahl der Ereignisse), Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Endpunkte ^a
1205.14	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 2080 Tiotropium 5 μg : $N = 427$ BEA 2180 50 μg^b : $N = 419$ BEA 2180 100 μg^b : $N = 415$ BEA 2180 200 μg^b : $N = 390$ Placebo: $N = 429$	Ungarn, Deutschland, Griechenland, Kanada, Korea, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, USA (172)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (Hai	ndiHaler) vs. For	moterol vs. Ti	otropium / Formoterol vs. Placebo		
FOR258F2402	RCT, teilweise verblindet ^c , parallel, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 847 Tiotropium 18 μ g: N = 221 Formoterol 20 μ g: N = 210 Tiotropium 18 μ g / Formoterol 20 μ g: N = 207 Placebo: N = 209	Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Ungarn, Tschechien (86)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (Hai	ndiHaler) vs. Inda	acaterol vs. Pl	acebo		
CQAB149B233 5s (INHANCE)	RCT, parallel, teilweise verblindet ^c , multizentrisch	6 Monate	Gesamtzahl: 1683 Tiotropium 18 µg: N = 420 Indacaterol 150 µg: N = 420 Indacaterol 300 µg: N = 418 Placebo: N = 425	Argentinien, Deutschland, Indien, Italien, Kanada, Korea, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, USA (334)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, <i>körperliche</i> Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (Hai	ndiHaler) vs. Salr	neterol vs. Pla	ncebo		
205.130	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 623 Tiotropium 18 μ g: N = 209 Salmeterol 100 μ g: N = 213 Placebo: N = 201	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Spanien, Südafrika, UK, USA (39)	Primäre: FEV ₁ , Symptomatik (TDI) Sekundäre: Symptomatik (Symptomscore), Exazerbationen, <i>Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen</i> , Lebensqualität, <i>körperliche Belastbarkeit</i> , unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Endpunkte ^a
205.137	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 584 Tiotropium $18 \mu g$: $N = 193$ Salmeterol $100 \mu g$: $N = 192$ Placebo: $N = 199$	Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Südafrika, Schweden, UK, USA (48)	Primäre: FEV ₁ , Symptomatik (TDI) Sekundäre: Symptomatik (Symptomscore), Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (Har	ndiHaler) vs. Salr	neterol			
205.389 (POET)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	1 Jahr	Gesamtzahl: 7384 Tiotropium 18 μ g: N = 3711 Salmeterol 100 μ g: N = 3673	25 Länder (725)	Primär: Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) Sekundäre: Exazerbationen (Zahl der Ereignisse), Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (Har	ndiHaler) vs. Ipra	ntropium			
205.126A	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	1 Jahr	Gesamtzahl: 288 Tiotropium 18 μ g: $N = 191$ Ipratropium 160 μ g: $N = 97$	Niederlande (14)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse

25.10.2011

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und der randomisierten Patient		Relevante Endpunkte ^a
205.126B	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	1 Jahr	Gesamtzahl: 247 Tiotropium 18 μg: N = 16: Ipratropium 160 μg: N = 82	Niederlande, Belgien (15)	Primär: FEV ₁ Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
Jia 2008	RCT, parallel, offen, monozentrisch	6 Monate	Gesamtzahl: 202 Tiotropium ^d : $N = 1$ Ipratropium ^d : $N = 1$		Primär: keiner genannt Sekundäre: körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

FEV₁: Einsekundenkapazität (Forced expiratory volume in 1 second); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial); PEFR: maximale expiratorische Atemflussrate (Peak expiratory flow rate); TDI: Transition Dyspnea Index; vs.: versus

a: Die dargestellten primären Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Von den sekundären Endpunkten sind nur diejenigen dargestellt, die für diese Nutzenbewertung relevant waren.

b: Die Behandlung dieses Arms entspricht nicht der deutschen Zulassungssituation. Daher werden die entsprechenden Ergebnisse nicht dargestellt.

c: Die Tiotropiumgabe erfolgte unverblindet.

d: Keine Angaben zur Dosierung.

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (Ha	andiHaler) vs. Placebo	
205.117	 COPD Diagnose und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 65 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten–Packungsjahre 	 Asthma oder allergische Rhinitis oder Atopie andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte obere Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Runin Phase unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb der letzten 3 Jahre regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber
205.128	 COPD Diagnose und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 65 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre 	 Asthma oder allergische Rhinitis oder Atopie andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte obere Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Runin Phase unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb der letzten 3 Jahre regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber
205.214 (MISTRAL)	 COPD Diagnose nach der ERS [104] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion 30 % ≤ FEV1 ≤ 65 % des Sollwertes FEV₁ ≤ 70 % der SVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre Exazerbation im vergangenen Jahr 	- Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - untere Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening - Exazerbation in der Run-in Phase - unregelmäβige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening - regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre Eignung für ein Lungenrehabilitationsprogramm 	 Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in Phase unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monaten Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb der letzten 3 Jahre Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb des letzten Jahres
205.247	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten–Packungsjahre 	 Asthma oder allergische Rhinitis andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in Phase unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monaten behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb des letzten Jahres oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb des letzten Jahres
205.256 (TIPHON)	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: ≤ 20 % FEV₁ ≤ 70 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten–Packungsjahre 	 Asthma oder allergische Rhinitis andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monaten behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb des letzten Jahres oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber Lungenrehabilitation innerhalb 6 Wochen vor dem Screening

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
205.259 (SAFE)	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 65 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre mittelschwere Exazerbationen während der vergangenen 2 Jahre 	 Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte untere Atemwegsinfektion oder COPD-Exazerbation innerhalb 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in Phase unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung während des vergangenen Jahres Rehabilitation innerhalb der letzten 6 Monaten vor dem Screening
205.266	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre 	 Asthma andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte obere Atemwegsinfektion oder COPD-Exazerbation während der letzten 30 Tage unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres
205.270	 COPD Diagnose nach ATS [106] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion ≤ 20 % FEV1 ≤ 70 % des Sollwerts Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre 	- Asthma, allergische Rhinitis oder andere allergische Erkrankung - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion innerhalb 4 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Periode - unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate - beim Screening neu diagnostizierte oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen - Cor pulmonale oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre - Patienten mit andauernder häuslicher Sauerstofftherapie über 12 Stunden täglich und PO₂ ≤ 7,3

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
205.365	 COPD Diagnose nach GOLD [107] und folgende Bedingungen: 50 % ≤ FEV₁ < 80 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC - Score ≥ 2 auf der Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale - Alter 40–80 Jahre - mindestens 10 Zigaretten– Packungsjahre - stabiler Raucherstatus 1 Monat vor dem Screening 	 Asthma andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte obere oder tiefe Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in Phase dauerhafte Glucocorticoideinnahme, oral oder inhalativ, oder Behandlung mit Dauermedikation für chronische respiratorische Erkrankungen (LABA, inhalative Anticholinergika, Leukotriene, Theophyllin) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres Lungenrehabilitation innerhalb 2 Jahren vor dem Screening kardiale Rehabilitation innerhalb 6 Monaten vor dem Screening
	ndiHaler) vs. keine Behandlung Imeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fl	uticason
Fang 2008	 COPD Diagnose und folgende Bedingungen: 25 % < FEV₁ ≤ 70 % des Sollwerts FEV₁ < 70 % der FVC Reversibilität der FEV₁ < 15 % des Sollwertes Exazerbation innerhalb der letzten 3 Jahre 	 andere Atemwegserkrankungen Langzeit-Sauerstofftherapie Glucocorticoideinnahme, oral oder inhalativ, hochdosiert
Tiotropium (Ha	ndiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie	
205.235 (UPLIFT)	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 70 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre 	 Asthma andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte Atemwegsinfektion oder Exazerbation der COPD innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in Phase unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monaten Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb des letzten Jahres Sauerstofftherapie mehr als 12 Stunden täglich

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien				
205.368 (EXACTT)	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 65 % des Sollwerts bei Screening (postbronchodilatatorisch) FEV₁ ≤ 60 % des Sollwertes bei Studienbeginn (präbronchodilatatorisch) FEV₁ ≤ 70 % der FVC Score ≥ 2 auf der Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten–Packungsjahre 	-≥ 3 Exazerbationen im vorherigen Jahr - Asthma - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Ru in Phase - chronische unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate - behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres - Lungen- oder kardiale Rehabilitation innerhalb 13 Wochen vor dem Screening - Sauerstofftherapie				
Tiotropium (Ro	espimat) vs. Placebo					
205.254	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre 	- Asthma oder allergische Rhinitis - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in Phase - unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate - instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres - regelmäßige Sauerstofftherapie > 1 Stunde tagsüber - Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening				
205.255	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre 	- Asthma oder allergische Rhinitis - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in Phase - unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate - instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres - regelmäßige Sauerstofftherapie > 1 Stunde tagsüber - Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening				

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien				
205.372	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten–Packungsjahre 	 Asthma oder allergische Rhinitis andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörunge oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres regelmäßige Sauerstofftherapie > 1 Stunde tagsüber Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb ver 6 Wochen vor dem Screening 				
1205.14	 COPD Diagnose nach ATS [105] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 80 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre 	- Asthma - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in Phase - unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres - instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre - regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber - Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening				
Tiotropium (Ha	ndiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropiu	m / Formoterol vs. Placebo				
FOR258F2402	- COPD Diagnose nach GOLD [108] und folgende Bedingungen: • FEV₁ ≤ 70 % des Sollwerts • FEV₁ ≤ 70 % der FVC - Mindestalter 40 Jahre bei COPD-Beginn - mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre - Symptomscore > 0 an mindestens 4 der 7 Tage vor der Randomisierung	 Asthma andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte Atemwegsinfektion im Monat vor dem Screenin unregelmäßige nasale oder inhalative Glucocorticoideinnahme innerhalb 1 Monat vor Screening Krankenhausaufenthalt aufgrund einer akuten COPD-Exazerbation im Monat vor dem Screening 				

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (Hand	liHaler) vs. Formoterol vs. Indacater	ol vs. Placebo
CQAB149B2335s (INHANCE)	 COPD Diagnose nach GOLD [107] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion 30 % ≤ FEV₁ ≤ 80 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 20 Zigaretten– Packungsjahre 	- Asthma - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Krankenhausaufenthalt wegen COPD- Exazerbation während der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase - Atemwegsinfektion innerhalb 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Periode - unregelmäßige nasale oder inhalative Glucocorticoideinnahme innerhalb 1 Monat vor Screening - parenterale oder orale Glucocorticoideinnahme innerhalb 1 Monat vor Screening - regelmäßige Sauerstofftherapie > 15 Stunden täglich
Tiotropium (Hand	iHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo	
205.130	 COPD Diagnose nach ATS [106] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten—Packungsjahre 	- Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode - unregelmäβige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres - behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre - regelmäßige Sauerstofftherapie ≥ 1 Stunde tagsüber - Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening
205.137	 COPD Diagnose nach ATS [106] und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 60 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre 	- Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode - unregelmäβige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres - behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre - regelmäβige Sauerstofftherapie ≥ 1 Stunde tagsüber - Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (Han	diHaler) vs. Salmeterol	
205.389 (POET)	- COPD Diagnose und folgende Bedingungen: • stabile Atemwegsobstruktion • FEV₁ ≤ 70 % des Sollwerts • FEV₁ ≤ 70 % der FVC - mindestens eine COPD- Exazerbation mit Behandlungsbedarf oder Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten Jahres - Mindestalter 40 Jahre - mindestens 10 Zigaretten— Packungsjahre	 Asthma andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte unregelmäßige oder höher dosierte systemische Glucocorticoidtherapie Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres schwere kardiovaskuläre Erkrankung
Tiotropium (Han	diHaler) vs. Ipratropium	
205.126A	 COPD Diagnose und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 65 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten Packungsjahre 	- Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie - andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte - Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode - unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide - Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres - behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre - regelmäßige Sauerstofftherapie
205.126B	 COPD Diagnose und folgende Bedingungen: stabile Atemwegsobstruktion FEV₁ ≤ 65 % des Sollwerts FEV₁ ≤ 70 % der FVC Mindestalter 40 Jahre mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre 	 Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode unregelmäßige oder höher dosierte Einnahme oraler Glucocorticoide Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre regelmäßige Sauerstofftherapie
Jia 2008	 COPD Diagnose nach [109] In [109] finden sich folgende Bedingungen: FEV₁ ≤ 70 % der FVC Historie von Belastung durch Noxen wie Rauche und Feinstaube 	In [109] findet sich folgende Bedingung: – Ausschluss von Asthma durch Prüfung der Reversibilität der Bronchokonstriktion

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; ECCS: European Community of Coal and Steel; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; GOLD: Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease; SVC: expiratorische Vitalkapazität (Slow Vital Capacity); vs.: versus

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation

Studie Intervention	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht weiblich n (%)	Rauchen [Packungs- jahre] ^b	Zeit seit COPD- Diagnose [Jahre] ^b	FEV ₁ ^c zu Studien- beginn [% Sollwert ^d] ^b	FEV ₁ ^c zu Studienbeginn [% FVC] ^b	Studienabbruch n (%)
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Placebo							
205.117								
Tiotropium	279	65 (8,6)	93 (33)	64,5 (33,1)	9,3 (8,0)	$39,2 (13,8)^e$	46,2 (11,8)	44 (15,8)
Placebo	191	66 (9,0)	70 (37)	60,5 (30,2)	8,6 (6,9)	$37,7(14,1)^e$	46,2 (11,5)	52 (27,2)
205.128								
Tiotropium	271	65 (8,5)	91 (34)	60,6 (27,6)	8,0 (6,6)	$39,1 (13,6)^e$	45,5 (11,5)	59 (21,8)
Placebo	180	65 (8,8)	68 (38)	57,4 (30,5)	7,7 (6,7)	$38,6 (14,0)^e$	44,7 (11,8)	51 (28,3)
205.214 (MISTRAL)								
Tiotropium	500	65 (9,1)	56 (11)	43,1 (20,9)	8,2 (7,8)	48,2 (12,8)	55 (12)	117 (23,4)
Placebo	510	65 (9,5)	67 (13)	43,0 (19,9)	8,5 (7,7)	47,6 (12,5)	54 (12)	147 (28,8)
205.230 (Tiotropium								
Rehabilitation Study)								
Tiotropium	55	66 (8,8)	25 (46)	58,6 (34,6)	9,7 (7,6)	$32,6 (12,4)^{e}$	41,5 (10,4)	18 (32,7)
Placebo	53	67(6,9)	22 (42)	58,8 (31,4)	8,9 (6,6)	36,2 (12,2) ^e	44,6 (11,2)	19 (35,8)
205.247								
Tiotropium	117	68 (7,8)	20 (17)	38,3 (25,2)	10,9 (9,8)	42,5 (13,3)	47,3 (11,8)	30 (25,6)
Placebo	117	67 (7,3)	18 (15)	35,0 (22,4)	11,3 (9,5)	40,3 (12,6)	45,2 (10,4)	27 (23,1)
205.256 (TIPHON)								
Tiotropium	266	65 (9,7)	35 (13)	44,4 (21,3)	7,9 (7,6)	47,5 (13,3)	55,3(11,3)	39 (14,7)
Placebo	288	64 (10,1)	42 (15)	43,0 (22,5)	8,0 (7,9)	46,2 (12,4)	54,6 (11,3)	74 (25,7)
205.259 (SAFE)								
Tiotropium	608	67 (8,7)	247 (41)	50,2 (22,6)	9,9 (8,1)	39,4 (13,4) ^e	46,4 (11,6)	135 (22,2)
Placebo	305	67 (9,1)	120 (39)	51,0 (26,3)	9,9 (7,9)	39,3 (13,6) ^e	46,3 (11,8)	84 (27,5)

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Intervention	N^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht weiblich n (%)	Rauchen [Packungs- jahre] ^b	Zeit seit COPD- Diagnose [Jahre] ^b	FEV ₁ ^c zu Studien- beginn [% Sollwert ^d] ^b	FEV ₁ ^c zu Studienbeginn [% FVC] ^b	Studienabbruch n (%)	
205.266									
Tiotropium	914	68 (8,7)	16 (2)	67,4 (35,4)	12,2 (10,4)	35,6 (12,6) ^e	47,9 (11,5)	149 (16,3)	
Placebo	915	68 (8,5)	11 (1)	69,4 (36,6)	11,9 (10,5)	35,6 (12,6) ^e	47,7 (11,1)	245 (26,8)	
205.270									
Tiotropium	69	66 (8,1)	21 (30)	54,6 (25,5)	7,7 (6,2)	50,9 (14,8)	n.g.	21 (30,4)	
Placebo	73	66 (9,8)	32 (44)	55,7 (28,0)	8,5 (7,0)	49,2 (15,6)	n. g.	21 (28,8)	
205.365									
Tiotropium	238	61 (8,2)	72 (30) ^f	n.g.	$4,1 (0-41)^g$	$65,6 (8,2)^h$	56 (8)	27 (11,3)	
Placebo	219	62 (8,6)	72 (33) ^f	n. g.	$4,2 (0-42)^g$	$65,8 (8,2)^h$	56 (8)	21 (9,6)	
Tiotropium (HandiHaler) vs Tiotropium / Salmeterol / Flo Eang 2008			Fluticason						
Tiotropium / Salmeterol / Florage 2008	uticason vs.	Salmeterol /		n o	nσ	41 0 (11 7) ⁱ	nσ	7 (17 5) ^f	
Tiotropium / Salmeterol / Flor Fang 2008 Tiotropium + Sal / Flu	uticason vs. 40	Salmeterol / 61 (5)	11 (28) ^f	n. g.	n. g.	41,0 (11,7) ⁱ 40.5 (12,7) ⁱ	n. g.	7 (17,5) ^f 8 (20,0) ^f	
Tiotropium / Salmeterol / Flor Fang 2008 Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium	40 40	61 (5) 63 (7)	11 (28) ^f 12 (30) ^f	n. g.	n. g.	$40,5 (12,7)^{i}$	n. g.	8 (20,0) ^f	
Tiotropium / Salmeterol / Flor Fang 2008 Tiotropium + Sal / Flu	uticason vs. 40	Salmeterol / 61 (5)	11 (28) ^f	-	_		_		
Tiotropium / Salmeterol / Flor Fang 2008 Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium Salmeterol / Fluticason	40 40 40 41	61 (5) 63 (7) 62 (7) 63 (6)	11 (28) ^f 12 (30) ^f 9 (23) ^f 11 (27) ^f	n. g. n. g.	n. g. n. g.	40,5 (12,7) ⁱ 39,7 (12,2) ⁱ	n. g. n. g.	8 (20,0) ^f 8 (20,0) ^f	
Tiotropium / Salmeterol / Flang 2008 Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium Salmeterol / Fluticason Unbehandelt	40 40 40 41	61 (5) 63 (7) 62 (7) 63 (6)	11 (28) ^f 12 (30) ^f 9 (23) ^f 11 (27) ^f	n. g. n. g.	n. g. n. g.	40,5 (12,7) ⁱ 39,7 (12,2) ⁱ	n. g. n. g.	8 (20,0) ^f 8 (20,0) ^f	
Tiotropium / Salmeterol / Flang 2008 Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium Salmeterol / Fluticason Unbehandelt Tiotropium (HandiHaler) vs	40 40 40 41	61 (5) 63 (7) 62 (7) 63 (6)	11 (28) ^f 12 (30) ^f 9 (23) ^f 11 (27) ^f	n. g. n. g.	n. g. n. g.	40,5 (12,7) ⁱ 39,7 (12,2) ⁱ 40,2 (10,3) ⁱ 47,7 (12,7) ^h	n. g. n. g. n. g. 43,6 (10,8) ^h	8 (20,0) ^f 8 (20,0) ^f	
Tiotropium / Salmeterol / Flang 2008 Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium Salmeterol / Fluticason Unbehandelt Tiotropium (HandiHaler) vs 205.235 (UPLIFT)	40 40 40 41 2. Placebo- L	61 (5) 63 (7) 62 (7) 63 (6) cangzeitstudio	11 (28) ^f 12 (30) ^f 9 (23) ^f 11 (27) ^f	n. g. n. g. n. g.	n. g. n. g. n. g.	40,5 (12,7) ⁱ 39,7 (12,2) ⁱ 40,2 (10,3) ⁱ	n. g. n. g. n. g.	8 (20,0) ^f 8 (20,0) ^f 12 (29,3) ^f	
Tiotropium / Salmeterol / Flang 2008 Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium Salmeterol / Fluticason Unbehandelt Tiotropium (HandiHaler) vs 205.235 (UPLIFT) Tiotropium	40 40 40 41 2986	61 (5) 63 (7) 62 (7) 63 (6) cangzeitstudio	11 (28) ^f 12 (30) ^f 9 (23) ^f 11 (27) ^f en	n. g. n. g. n. g.	n. g. n. g. n. g.	40,5 (12,7) ⁱ 39,7 (12,2) ⁱ 40,2 (10,3) ⁱ 47,7 (12,7) ^h	n. g. n. g. n. g. 43,6 (10,8) ^h	8 (20,0) ^f 8 (20,0) ^f 12 (29,3) ^f 1099 (36,8)	
Tiotropium / Salmeterol / Flang 2008 Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium Salmeterol / Fluticason Unbehandelt Tiotropium (HandiHaler) vs 205.235 (UPLIFT) Tiotropium Placebo	40 40 40 41 2986	61 (5) 63 (7) 62 (7) 63 (6) cangzeitstudio	11 (28) ^f 12 (30) ^f 9 (23) ^f 11 (27) ^f en	n. g. n. g. n. g.	n. g. n. g. n. g.	40,5 (12,7) ⁱ 39,7 (12,2) ⁱ 40,2 (10,3) ⁱ 47,7 (12,7) ^h	n. g. n. g. n. g. 43,6 (10,8) ^h	8 (20,0) ^f 8 (20,0) ^f 12 (29,3) ^f 1099 (36,8)	

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Intervention	N^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht weiblich n (%)	Rauchen [Packungs- jahre] ^b	Zeit seit COPD- Diagnose [Jahre] ^b	FEV ₁ ^c zu Studien- beginn [% Sollwert ^d] ^b	FEV ₁ ^c zu Studienbeginn [% FVC] ^b	Studienabbruch n (%)
Tiotropium (Respimat) vs. Pl	lacebo							
205.254								
Tiotropium Placebo	332 319	65 (8,2) 65 (8,9)	89 (27) 67 (21)	46,8 (28,6) 45,8 (25,4)	8,6 (6,5) 9,9 (8,1)	$44,6 (12,7)^h 44,1 (12,7)^h$	$43,9 (11,0)^h$ $44,0 (11,3)^h$	55 (16,6) 91 (28,5)
205.255								
Tiotropium Placebo	338 334	64 (8,9) 66 (8,4)	90 (27) 99 (30)	47,4 (25,1) 49,3 (26,7)	8,1 (6,4) 9,0 (6,8)	$46,6 (12,9)^h 46,2 (13,1)^h$	44,4 (11,3) ^h 43,6 (11,4) ^h	60 (17,8) 114 (34,1)
205.372								
Tiotropium Placebo	1989 2002	65 (9,1) 65 (9,0)	428 (22) 452 (23)	46,0 (26,1) 45,0 (26,5)	8,3 (7,0) 8,1 (6,5)	$45,2 (13,5)^h 45,4 (13,6)^h$	48,5 (11,3) ^h 47,9 (11,3) ^h	318 (16,0) 373 (18,6)
1205.14								
Tiotropium Placebo	427 429	64 (8,7) 64 (8,6)	146 (34) 155 (36)	47,3 (24,9) 46,4 (22,0)	8,4 (6,5) 8,6 (6,6)	$48,6 (14,3)^h$ $49,1 (14,8)^h$	47,5 (11,1) ^h 48,4 (11,5) ^h	37 (8,7) 64 (14,9)
Tiotropium (HandiHaler) vs.	Formotero	l vs. Tiotrop	ium / Formoter	ol vs. Placebo				
FOR258F2402								
Tiotropium	221	63 (9,5)	46 (21)	38,6 (19,3)	6,9 (6,3)	51,6 (11,2) ⁱ	54,4 (9,6)	29 (13,1)
Tiotropium / Formoterol	207	63 (8,8)	43 (21)	37,9 (18,2)	7,2 (7,0)	50,4 (10,5) ⁱ	53,2 (9,9)	25 (12,1)
Formoterol Placebo	210 209	62 (8,8) 63 (8,6)	51 (24) 47 (23)	35,4 (18,0) 40,1 (22,8)	7,0 (6,0) 6,7 (6,1)	51,6 (10,6) ¹ 51,1 (11,0) ⁱ	54,6 (10,2) 53,5 (10,0)	25 (11,9) 30 (14,4)

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Intervention	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht weiblich n (%)	Rauchen [Packungs- jahre] ^b	Zeit seit COPD- Diagnose [Jahre] ^b	FEV ₁ ^c zu Studien- beginn [% Sollwert ^d] ^b	FEV ₁ ^c zu Studienbeginn [% FVC] ^b	Studienabbruch n (%)
Tiotropium (HandiHaler) vs. I	ndacater	ol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)								
Tiotropium	415	64 (8,8)	146 (35)	50,0 (25,1)	6,8 (6,8)	53,9 (15,6) ^{h, i}	$52,7(10,1)^{h}$	89 (21,2)
Indacaterol 150 µg	416	63 (9,4)	157 (38)	48,3 (23,4)	7,0 (7,2)	$56,1 (14,5)^{h,i}$	$53,0 (10,0)^{h}$	95 (22,6)
Indacaterol 300 µg	416	63 (9,3)	153 (37)	50,8 (27,7)	6,7 (6,6)	$56,3 (14,5)^{h,i}$	$52,6 (10,1)^{h}$	77 (18,4)
Placebo	418	64 (8,9)	163 (39)	49,7 (23,9)	6,6 (6,3)	56,1 (14,3) ^{h, i}	$53,4 (10,1)^{h}$	131 (30,8)
Tiotropium (HandiHaler) vs. S	almetero	l vs. Placebo						
205.130								
Tiotropium	209	65 (7,9)	55 (26)	46,9 (24,7)	9,2 (7,8)	39,2 (11,8)	43,6 (9,8)	25 (12,0)
Salmeterol	213	65 (8,1)	53 (25)	48,3 (26,2)	10,4 (8,2)	37,9 (11,5)	42,0 (9,5)	36 (16,9)
Placebo	201	66 (7,8)	50 (25)	45,5 (24,3)	9,7 (7,9)	38,1 (11,5)	41,3 (8,7)	56 (27,9)
205.137								
Tiotropium	193	63 (8,1)	36 (19)	41,1 (20,5)	8,9 (6,7)	39,2 (11,5)	43,7 (9,5)	37 (19,2)
Salmeterol	192	64 (8,8)	48 (25)	40,8 (20,7)	9,4 (7,9)	37,5 (12,0)	42,3 (9,5)	40 (20,8)
Placebo	199	64 (9,2)	45 (23)	39,2 (20,6)	9,9 (7,0)	39,4 (12,8)	43,2 (9,5)	47 (23,6)
Tiotropium (HandiHaler) vs. S	almetero	l						
205.389 (POET)								
Tiotropium	3707	62,9 (9,0)	948 (26)	38,8 (20,0)	8,0 (6,7)	$49,2(13,3)^{h}$	$52,5 (10,8)^{h}$	585 (15,8)
Salmeterol	3669	62,8 (9,0)	922 (25)	37,8 (19,2)	7,9 (6,5)	$49,4(13,1)^{h}$	$52,4(11,2)^{h}$	648 (17,7)

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Intervention	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht weiblich n (%)	Rauchen [Packungs- jahre] ^b	Zeit seit COPD- Diagnose [Jahre] ^b	${ m FEV_1}^{ m c}$ zu Studienbeginn [% Sollwert $^{ m d}$] $^{ m b}$	FEV ₁ ° zu Studienbeginn [% FVC] ^b	Studienabbruch n (%)
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ip	ratropiu	ım						
205.126A								
Tiotropium	191	64 (8,0)	35 (18)	32,8 (15,9)	10,7 (8,9)	42,2 (12,5)	44,2 (10,7)	29 (15,2)
Ipratropium	97	65 (8,1)	12 (12)	34,6 (18,7)	12,3 (10,0)	40,2 (10,4)	45,6 (10,5)	19 (19,6)
205.126B								
Tiotropium	165	63 (8,5)	21 (13)	36,0 (21,3)	12,3 (10,9)	41,6 (12,9)	47,5 (9,9)	25 (15,2)
Ipratropium	82	64 (8,1)	13 (16)	31,7 (13,9)	9,8 (9,0)	38,5 (11,1)	45,4 (9,4)	19 (23,2)
Jia 2008								
Tiotropium	101	73 (9,8)	$45 (45)^{f}$	n.g.	n.g.	n. g.	n. g.	n.g.
Ipratropium	101	72 (9,7)	46 (46) ^f	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

- a: Zahl der Patienten, für die in den Studien Charakteristika zu Studienbeginn dargestellt wurden (entspricht in der Regel den randomisierten Patienten).
- b: Mittelwert (Standardabweichung).
- c: Präbronchodilatatorisch, wenn nicht anders angegeben
- d: Nach der ECCS, wenn nicht anders angegeben.
- e: Sollwert nach Morris.
- f: Prozentwert selbst berechnet.
- g: Spannweite.
- h: Postbronchodilatatorisch.
- i: Berechnungsmethode des Sollwertes unklar.

FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; n: Anzahl Patienten in der Kategorie bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht genannt; vs.: versus

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Darunter fallen bspw. die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gewährleistet jedoch nicht gleichzeitig ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in den Studien erhobenen Endpunkte. Beispielsweise kann trotz der adäquaten Durchführung der übergeordneten Studiendesignaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) das Ergebnis eines spezifischen Endpunkts der Studie "unsicher" sein (bspw. inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt). Zudem kann die Adäquatheit dieser Kriterien innerhalb einer Studie für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich sein. Daher wurde für jede Zielgröße des Berichts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen relevanten Endpunkte bewertet (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene). Für diese Bewertung wurden diejenigen Aspekte herangezogen, die das Verzerrungspotenzial spezifisch für jeden Endpunkt beeinflussen. Darunter fällt bspw. die Umsetzung des ITT-Prinzips. Zusätzlich gingen auch die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene ein. Das heißt, wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch war, konnte das Verzerrungspotenzial eines in dieser Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene dar. Mit Ausnahme von 2 Studien wurde dieses bei allen Untersuchungen als niedrig eingeschätzt.

Die beiden in China durchgeführten Studien Fang 2008 und Jia 2008, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet wurde, waren beide unverblindet und die Angaben zur Methodik waren nur unvollständig vorhanden (Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, geplante Endpunkte).

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

	50 S3		Verbl	indung			ial					
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelndes Personal	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene					
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo												
205.117	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.128	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.214 (MISTRAL)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.247	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.256 (TIPHON)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.259 (SAFE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.266	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.270	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.365	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
Tiotropium (Ha Tiotropium / Sa				Fluticason								
Fang 2008	unklar	unklar	nein ^a	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch					
Tiotropium (Ha	andiHaler) v	s. Placebo- La	angzeitstudie									
205.235 (UPLIFT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.368 (EXACTT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

	26 -S		Verbl	indung		e	Verzerrungspotenzial auf Studienebene					
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelndes Personal	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können						
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo												
205.254	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.255	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.372	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
1205.14	unklar ^c	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
Tiotropium (Ha	ndiHaler) v	s. Formotero	l vs. Tiotropii	ım/Formoter	ol vs. Placebo							
FOR258F2402	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	niedrig					
Tiotropium (Ha	ndiHaler) v	s. Indacatero	l vs. Placebo									
CQAB149B2 335s (INHANCE)	ja	ja	nein ^e	nein ^e	ja	ja	niedrig					
Tiotropium (Ha	ındiHaler) v	s. Salmeterol	vs. Placebo									
205.130	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.137	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
Tiotropium (Ha	ındiHaler) v	s. Salmeterol										
205.389 (POET)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
Tiotropium (Ha	ındiHaler) v	s. Ipratropiu	m									
205.126A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
205.126B	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig					
Jia 2008	unklar	unklar	nein ^f	nein ^f	unklar ^b	ja	hoch					

a: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung.

b: Keine primären Endpunkte genannt.

c: Keine genauen Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

d: 2 der 4 Arme erhielten unverblindet Tiotropium.

e: Tiotropium-Arm unverblindet.

f: Medikamente wurden unverblindet verabreicht.

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In den folgenden Abschnitten finden sich die Ergebnisse zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten und die Darstellung des jeweiligen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.

Wurden in Studien auch Ergebnisse zu Vergleichen berichtet, die für die vorliegende Fragestellung nicht relevant waren, wurden die entsprechenden Angaben zu den Gruppenunterschieden für diese Vergleiche nicht dargestellt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend die pro Studie berichteten Endpunkte dar, die für die Nutzenbewertung relevant waren. Endpunkte, die aufgrund unzureichender Daten nicht in die Bewertung einfließen konnten, sind in Klammern gesetzt.

25.10.2011

Tabelle 16: Matrix der berichteten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

	COPD- Symptome		Exazerbationen			bezog	gesundheits- bezogene Lebensqualität			erliche tbarkeit	ıläre orbidität	ität	lität	hte kungen
Studie	Einzelsymptome	IDI	Häufigkeit von Exazerbationen	Arztbesuche wegen Exazerba- tionen	Kranken- hausaufenthalte wegen Exazerba- tionen	SGRQ	SF-36	EQ-5D	Leistungstests	Einschränkung der Arbeitsfähigkeit/ täglicher Aktivitäten	kardiovaskuläre Mortalität & Morbidität	COPD-Letalität	Gesamtmortalität	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Tiotropium (Handil	Haler) vs	s. Placeb	0							·		•		
205.117	•	•	•		[•]	•	•			[•]			•	•
205.128	•	•	•		[•]	•	•			[•]			•	•
205.214 (MISTRAL)			•	•	•								•	•
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	•	● ^a	•		•	● ^a			•				•	•
205.247	•	• ^a	•		•	•a			•				•	•
205.256 (TIPHON)			•			•a							•	•
205.259 (SAFE)	•		•		•	•a							•	•
205.266			•	•	•								•	• ^b
205.270			•		•								•	•
205.365			•		•				•	•			•	•
Tiotropium (Handil	Haler) vs	s. Keine	Behandlun	g – Tiotropiu	m / Salmeterol /	Flutica	son vs.	. Salme	eterol /	Fluticason				
Fang 2008			•			•							[•]	[•]

25.10.2011

Tabelle 16: Matrix der berichteten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	COPD- Symptome		Exazerbationen		gesundheits- bezogene Lebensqualität		körperliche Belastbarkeit		läre orbidität	lität	alität	hte kungen		
	Einzelsymptome	IDI	Häufigkeit von Exazerbationen	Arztbesuche wegen Exazerba- tionen	Kranken- hausaufenthalte wegen Exazerba- tionen	SGRQ	9E-38	EQ-5D	Leistungstests	Einschränkung der Arbeitsfähigkeit/ täglicher Aktivitäten	kardiovaskuläre Mortalität & Morbidität COPD-Letalität	Gesamtmortalität	unerwünschte Arzneimittelwirkungen	
Tiotropium (Handil	Haler) vs	. Placebo	o, Langzeit	studie										
205.235 (UPLIFT)			•		•	● ^{a,c}						•	•	•
205.368 (EXACTT)			•		•	● ^a			•				•	•
Tiotropium (Respin	at) vs. P	lacebo												
205.254	•	•a	$ullet^{ m d}$	● ^d	$ullet^{ m d}$	● ^a							•	•
205.255	•	• a	• ^d	• ^d	● ^d	● ^a							•	•
205.372			•		•	● ^a					•	•	•	•
1205.14		• a	•			● ^a	•						•	•
Tiotropium (Handil	Haler) vs	. Formo	terol vs. Ti	otropium / F	ormoterol vs. Pla	acebo								
FOR258F2402	•		•		•	•			•	•		•	•	•
Tiotropium (Handil	Haler) vs	. Indaca	terol vs. Pl	acebo										
CQAB149B2335s (INHANCE)	•	•a	•		•	•a		•	•	•			•	•
Tiotropium (Handil	Haler) vs	. Salmet	erol vs. Pla	icebo										
205.130	•	•a	•		•	• ^a			•	•			•	•
205.137	•	•a	•		•	• ^a			•	•			•	•
Tiotropium (Handil	Haler) vs	. Salmet	erol											
205.389 (POET)			•	•	•						•	•	•	• ^b

25.10.2011

Tabelle 16: Matrix der berichteten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

	COPD- Symptome		Exazerbationen		gesundheits- bezogene Lebensqualität		körperliche Belastbarkeit		skuläre Morbidität	etalität	lität	nschte wirkungen		
Studie	Einzelsymptome	IDI	Häufigkeit von Exazerbationen	Arztbesuche wegen Exazerba- tionen	Kranken- hausaufenthalte wegen Exazerba- tionen	SGRQ	SF-36	EQ-5D	Leistungstests	Einschränkung der Arbeitsfähigkeit/ täglicher Aktivitäten	- & a	· ~	Gesamtmortalität	unerwünschte Arzneimittelwirku
Tiotropium (Handi	iHaler) vs	. Ipratro	opium											
205.126A		•	•		•	•	•			•			•	•
205.126B		•	•		•	•	•			[•]			•	•
Jia 2008									•				[•]	[•]

^{[]:} keine (verwertbaren) Daten.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form 36; TDI: Transition Dyspnea Index; vs.: versus

a: Responderanalysen vorhanden.

b: Nur SUE erhoben.

c: Auch Auswertung der zeitlichen Veränderung des SGRQ-Scores vorhanden.

d: Gemeinsame Auswertung von 205.254 und 205.255.

Prüfung von Faktoren zur Erklärung von Heterogenität in Meta-Analysen

Im Falle einer bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studien in einer Meta-Analyse wurde zunächst durch die visuelle Bewertung des Forest Plots und ggf. durch Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen überprüft, ob diese durch methodische Faktoren oder in den Studien ggf. unterschiedliche Patientencharakteristika oder Spezifika der Behandlung erklärt werden konnte.

Solche Analysen sind in den Abschnitten 5.3.1 bis 5.3.9 nur dann dargestellt, wenn sich durch den entsprechenden Faktor die Heterogenität erklären ließ. Lediglich die Überprüfung des Faktors Inhalatortyp als möglicher Effektmodifikator wurde immer dargestellt, da es sich dabei um eine explizite Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung handelt.

Weiterhin war fraglich, ob die Studiendauer bei den Studien zwischen 6 und 12 Monaten einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnte. Dies ließ sich am Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation besonders gut untersuchen, da dieser Endpunkt in fast allen placebokontrollierten Studien erhoben wurde. Diese Sensitivitätsanalyse wird im Folgenden exemplarisch dargestellt, wegen der Bedeutung der Frage und zur Veranschaulichung des Vorgehens (Abbildung 3). In der Analyse zeigte sich kein Einfluss des Faktors Studiendauer auf das Ergebnis (p = 0,986 im Heterogenitätstest zwischen den Studiengruppen), sodass diese Studien bei allen Endpunkten in einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden. Beim Auftreten von bedeutsamer Heterogenität in der Meta-Analyse wurde die unterschiedliche Studiendauer dennoch stets als möglicher erklärender Faktor in Betracht gezogen.

Aus inhaltlichen Überlegungen heraus werden die beiden placebokontrollierten Langzeitstudien UPLIFT (4 Jahre) und EXACTT (2 Jahre) immer separat dargestellt und bewertet.

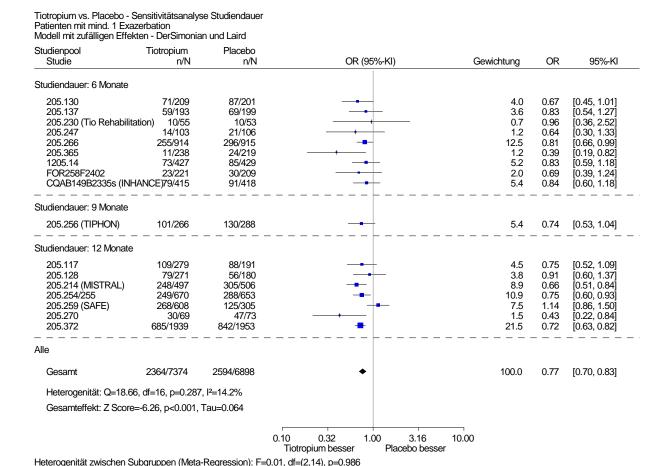


Abbildung 3: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo, Sensitivitätsanalyse Studiendauer

KI: 95 %-Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, OR: Odds Ratio, vs.: versus

5.3.1 COPD-Symptome

5.3.1.1 COPD-Einzelsymptome

Insgesamt 11 der 25 eingeschlossenen Studien untersuchten Einzelsymptome der COPD. In 9 Studien wurden die Symptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Brustenge mithilfe von Symptomscores erfasst (für nähere Angaben siehe Tabelle 94 in Anhang F). Keine der Studien hatte eine Dauer von mehr als 12 Monaten. In den Studien FOR258F2402 und INHANCE wurden die Symptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Sputummenge erhoben. In der Studie FOR258F2402 wurde lediglich der Summenscore der genannten Symptome berichtet, der zusätzlich auch die Bewertung der Sputumfarbe enthält. Verglichen wurde bei allen Scores jeweils der mittlere Wert zu Studienende.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bezogen auf den Endpunkt COPD-Einzelsymptome ist Tabelle 17 zu entnehmen. Für 8 der 11 Studien lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor, in erster Linie aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: COPD-Einzelsymptomscores

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo								
205.117	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
205.128	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch			
205.247	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch			
205.259 (SAFE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
Tiotropium (Respimat) v	s. Placebo								
205.254	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			
205.255	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formotero	l vs. Tiotropiu	ım/Formoterol	vs. Placebo					
FOR258F2402	niedrig	nein ^c	nein ^b	ja	ja	hoch			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo									
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^d	nein ^b	ja	ja	hoch			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo									
205.130	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			
205.137	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			

a: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 %-Punkte.

Die Ergebnisse zu den COPD-Einzelsymptomen finden sich in Tabelle 18. Höhere Werte des Scores bedeuten eine stärkere Symptomatik (siehe Tabelle 94 in Anhang F). Negative Effektschätzer bedeuten folglich bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

In 10 der 11 Studien erfolgte die Erhebung der Symptomatik am Abend, in der Studie FOR258F2404 am Morgen für die letzten 24 Stunden. Bei der Studie INHANCE wurden die Symptome zusätzlich zur abendlichen Erhebung auch am Morgen zur Beurteilung der vergangenen Nacht erhoben. Da sich diese Ergebnisse (siehe Tabelle 68 auf Seite 367 in Anhang E) jedoch nur unwesentlich von den am Abend erhobenen Werten unterschieden,

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

c: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

d: Tiotropium-Arm unverblindet.

25.10.2011

werden für die Studie INHANCE nachfolgend nur die Ergebnisse der abendlichen Erhebung (Tagesscore) dargestellt.

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores

Studie Subskala Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiH	laler) vs.	Placebo			
205.117					
Giemen					
Tiotropium	276	n. g.	0,84 (0,05)	$-0.22 (0.07)^{c}; 0.002$	
Placebo	184	n. g.	1,06 (0,06)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	275	n. g.	1,51 (0,04)	$-0.25 (0.07)^{c}; < 0.001$	
Placebo	184	n. g.	1,76 (0,05)		
Husten					
Tiotropium	276	n. g.	1,08 (0,05)	-0,06 (0,07)°; 0,395	
Placebo	184	n. g.	1,14 (0,06)		
Brustenge					
Tiotropium	276	n. g.	0,71 (0,05)	$-0.03 (0.07)^{c}; 0.662$	
Placebo	184	n. g.	0,74 (0,06)		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.128					
Giemen					
Tiotropium	258	n. g.	0,73 (0,05)	-0,09 (0,08) ^c ; 0,245	
Placebo	160	n. g.	0,82 (0,06)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	258	n. g.	1,39 (0,05)	$-0.26 (0.07)^{c}; < 0.001$	
Placebo	160	n. g.	1,65 (0,06)		
Husten					
Tiotropium	258	n. g.	0,99 (0,05)	$-0.05 (0.07)^{c}; 0.523$	
Placebo	160	n. g.	1,04 (0,06)		
Brustenge					
Tiotropium	258	n. g.	0,57 (0,04)	$-0.08 (0.07)^{c}; 0.269$	
Placebo	160	n. g.	0,65 (0,06)		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.230 (Tiotropium)	Rehabilita	ation Study)			
Giemen					
Tiotropium	49	n. g.	0,50 (0,10)	-0,18 [-0,45; 0,10]; 0,201	
Placebo	46	n. g.	0,67 (0,11)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	49	n. g.	1,26 (0,10)	-0,10 [-0,39; 0,18]; 0,470	
Placebo	46	n. g.	1,36 (0,11)		
Husten					
Tiotropium	49	n. g.	0,63 (0,10)	-0,15 [-0,41; 0,12]; 0,275	
Placebo	46	n. g.	0,78 (0,10)		
Brustenge					
Tiotropium	49	n. g.	0,29 (0,09)	-0,19 [-0,44; 0,06]; 0,136	
Placebo	46	n. g.	0,48 (0,09)		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.247					
Giemen					
Tiotropium	106	n. g.	0,28 (0,06)	-0,15 [-0,30; 0]; 0,044	
Placebo	103	n. g.	0,44 (0,05)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	106	n. g.	0,97 (0,06)	-0,03 [-0,20; 0,14]; 0,696	
Placebo	103	n. g.	1,00 (0,06)		
Husten					
Tiotropium	106	n. g.	0,59 (0,06)	-0,14 [-0,30; 0,02]; 0,085	
Placebo	103	n. g.	0,73 (0,06)		
Brustenge					
Tiotropium	106	n. g.	0,29 (0,05)	-0,03 [-0,16; 0,11]; 0,720	
Placebo	103	n. g.	0,31 (0,05)		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.259 (SAFE)					
Giemen					
Tiotropium	586	n. g.	0,73 (0,03)	0,01 [-0,09; 0,12]; 0,778	
Placebo	289	n. g.	0,71 (0,04)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	586	n. g.	1,34 (0,03)	-0,11 [-0,22; -0,01]; 0,040	
Placebo	289	n. g.	1,45 (0,04)		
Husten					
Tiotropium	586	n. g.	0,95 (0,03)	-0,03 [-0,13; 0,07]; 0,609	
Placebo	289	n. g.	0,97 (0,04)		
Brustenge					
Tiotropium	586	n. g.	0,54 (0,03)	-0,05 [-0,15; 0,05]; 0,350	
Placebo	289	n. g.	0,59 (0,04)		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (Respim	at) vs. Pl	acebo			
205.254					
Giemen					
Tiotropium	326	n. g.	0,67 (0,04)	$-0.24^d (0.05)^c; < 0.001$	
Placebo	295	n. g.	0,91 (0,04)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	326	n. g.	1,35 (0,04)	$-0.16^d (0.05)^c$; 0.003	
Placebo	295	n. g.	1,51 (0,04)		
Husten					
Tiotropium	326	n. g.	1,05 (0,04)	$-0.16^d (0.06)^c$; 0.004	
Placebo	295	n. g.	1,21 (0,04)		
Brustenge					
Tiotropium	326	n. g.	0,61 (0,04)	$-0.16^d (0.05)^c$; 0.001	
Placebo	295	n. g.	0,78 (0,04)		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.255					
Giemen					
Tiotropium	325	n. g.	0,66 (0,04)	$-0.19^d (0.05)^c; < 0.001$	
Placebo	304	n. g.	0,85 (0,04)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	325	n. g.	1,42 (0,04)	$-0.19^d (0.05)^c; < 0.001$	
Placebo	304	n. g.	1,61 (0,04)		
Husten					
Tiotropium	325	n. g.	0,96 (0,04)	$-0.10^d (0.06)^c$; 0, 077	
Placebo	304	n. g.	1,06 (0,04)		
Brustenge					
Tiotropium	325	n. g.	0,51 (0,04)	$-0.13^d (0.05)^c$; 0.011	
Placebo	304	n. g.	0,64 (0,04)		
Tiotropium (HandiF	Haler) vs.	Formoterol vs. Tiotropiu	ım / Formoterol vs. Place	bo	
FOR258F2402					
Total Score ^e					
Tiotropium	194	5,40 (2,58)	4,40 (2,59) ^f	n. g.; $p = 0.108$	vs. For n. g.; $p = 0.766$
Tio / For	186	5,29 (2,34)	<i>4,61 (2,81)</i> ^f	vs. For n. g.; $p = 0.749$	
Formoterol	184	5,31 (2,60)	4,52 (2,88) ^f		
Placebo	179	5,32 (2,55)	4,90 (2,85) ^f		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (Handil	Haler) vs.	Indacaterol vs. Placebo			
CQAB149B2335S (II	NHANCE) – Tagesscore			
Giemen					
Tiotropium	385	0,89 (0,64)	$0.76^g (0.63)^f$	n. g.	
Ind 150 µg	385	0,85 (0,69)	$0,70^g (0,64)^f$		n. g.; $p = 0,190^h$
Ind 300 µg	381	0,85 (0,65)	$0,70^g (0,60)^f$		n. g.; $p = 0.178^h$
Placebo	357	0,81 (0,66)	$0,79^g (0,65)^f$		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	385	1,24 (0,72)	$1,18^g (0,72)^f$	n. g.	
Ind 150 μg	385	1,20 (0,70)	$1,11^g (0,71)^f$		n. g.; $p = 0,175^h$
Ind 300 μg	381	1,20 (0,67)	$1,09^g (0,67)^f$		n. g.; $p = 0.074^h$
Placebo	357	1,22 (0,68)	$1,27^g (0,73)^f$		
Husten					
Tiotropium	385	0,98 (0,64)	$0.89^g (0.57)^f$	n. g.	
Ind 150 μg	385	1,00 (0,64)	$0.84^g (0.59)^f$		n. g.; $p = 0.232^h$
Ind 300 µg	381	0,98 (0,59)	$0.86^g (0.56)^f$		n. g.; $p = 0.463^h$
Placebo	357	1,06 (0,62)	$0.94^g (0.58)^f$		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
CQAB149B2335S (II	NHANCE	() – Tagesscore			
Sputummenge					
Tiotropium	385	1,03 (0,80)	$0.98^g (0.76)^f$	n. g.; $p = 0.719^h$	
Ind 150 μg	385	1,01 (0,80)	$0.96^g (0.76)^f$		n. g.; $p = 0.715^h$
Ind 300 μg	381	0,99 (0,77)	$0.97^g (0.74)^f$		n. g.; $p = 0.854^h$
Placebo	357	1,01 (0,76)	$1.0^g (0.75)^f$		
Tiotropium (HandiF	Haler) vs.	Salmeterol vs. Placebo			
205.130					
Giemen					
Tiotropium	203	n. g.	0,77 (0,05)	-0,20 [-0,35; -0,05]; 0,010	-0,05 [-0,20; 0,09]; 0,491
Salmeterol	204	n. g.	0,82 (0,05)		
Placebo	180	n. g.	0,97 (0,06)		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	203	n. g.	1,15 (0,05)	-0,34 [-0,48; -0,20]; < 0,001	-0,14 [-0,28; -0,00]; 0,045
Salmeterol	204	n. g.	1,29 (0,05)		
Placebo	180	n. g.	1,50 (0,05)		

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minu Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert	
205.130						
Husten						
Tiotropium	203	n. g.	0,97 (0,05)	-0,17 [-0,31; -0,03]; 0,019	-0,09 [-0,23; 0,05]; 0,195	
Salmeterol	204	n. g.	1,06 (0,05)			
Placebo	180	n. g.	1,13 (0,05)			
Brustenge						
Tiotropium	203	n. g.	0,55 (0,05)	-0,23 [-0,37; -0,09]; 0,002	-0,04 [-0,18; 0,10]; 0,567	
Salmeterol	204	n. g.	0,59 (0,05)			
Placebo	180	n. g.	0,78 (0,05)			
205.137						
Giemen						
Tiotropium	185	n. g.	0,79 (0,05)	0,02 [-0,13; 0,16]; 0,831	-0,00 [-0,15; 0,14]; 0,982	
Salmeterol	187	n. g.	0,79 (0,05)			
Placebo	186	n. g.	0,77 (0,05)			
Kurzatmigkeit						
Tiotropium	185	n. g.	1,40 (0,05)	0,03 [-0,11; 0,16]; 0,696	0,07 [-0,06; 0,21]; 0,298	
Salmeterol	187	n. g.	1,33 (0,05)			
Placebo	186	n. g.	1,38 (0,05)			

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert	
205.137						
Husten						
Tiotropium	185	n. g.	0,99 (0,05)	-0,03 [-0,16; 0,11]; 0,674	0,05 [-0,09; 0,18]; 0,511	
Salmeterol	187	n. g.	0,95 (0,05)			
Placebo	186	n. g.	1,02 (0,05)			
Brustenge						
Tiotropium	185	n. g.	0,76 (0,05)	0,02 [-0,12; 0,16]; 0,766	0,13 [-0,01; 0,26]; 0,068	
Salmeterol	187	n. g.	0,64 (0,05)			
Placebo	186	n. g.	0,74 (0,05)			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

- a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
- b: Abnahme der Werte im Vergleich zu Studienbeginn: schwächere Symptomatik; Mittelwerte über den Zeitraum der vorangehenden Woche, adjustiert nach Zentrum und Baseline.
- c: Standardfehler.
- d: Adjustiert nach Zentrum, Baseline und Raucherstatus bei Studienbeginn.
- e: Definiert als Summe einzelner Komponenten (symptoms; breathlessness, cough, wheeze, amount of sputum, and color of sputum).
- f: Standardabweichung.
- g: Mittelwert über Gesamtstudiendauer (26 Wochen).
- h: Eigene Berechnung, t-Test.

For: Formoterol; Ind: Indacaterol; KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Tio: Tiotropium; vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo: COPD-Einzelsymptomscores

COPD-Einzelsymptome wurden in 11 der 20 placebokontrollierten Studien erhoben, in 1 davon aber nur als Summenscore berichtet.

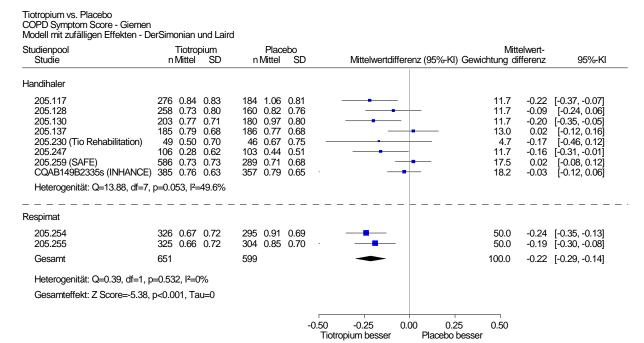
COPD-Symptomscore Giemen

Abbildung 4 zeigt die Meta-Analyse der 10 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum COPD-Symptomscore Giemen. Da der Interaktionstest aus der Metaregression einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p < 0.2), wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet.

Bei den 8 Studien, die mit dem HandiHaler durchgeführt wurden, zeigte sich in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo beim Symptom Giemen.

In der Meta-Analyse der 2 Studien, die mit dem Respimat durchgeführt wurden, lag im Gegensatz zur Analyse der Studien, in denen der HandiHaler eingesetzt wurde, keine bedeutsame Heterogenität vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effektes. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 5). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich auch bei Applikation des Tiotropium mit dem Respimat kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Giemen.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Giemen.



Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=3.65, df=(1,8), p=0.092

Abbildung 4: COPD-Symptomscore Giemen: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD Symptom Score - Giemen Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird Tiotropium Placebo Studie n Mittel Hedges' g (95%-KI) Gewichtung Hedges' g 95%-KI 326 0.67 0.72 295 0.91 0.69 49.5 -0.34 [-0.50, -0.18] 205.255 325 0.66 0.72 304 0.85 0.70 -0.27 [-0.42, -0.11] 100.0 -0.30 [-0.41, -0.19] Gesamt 651 599 -0.50-0.250.00 0.25 0.50 Placebo besser Tiotropium besser

Heterogenität: Q=0.40, df=1, p=0.526, I^2 =0% Gesamteffekt: Z Score=-5.32, p<0.001, Tau=0

Tiotropium vs. Placebo

Abbildung 5: COPD-Symptomscore Giemen – Studien mit Respimat: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit

Abbildung 6 zeigt die Meta-Analyse der 10 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

In der Meta-Analyse aller Studien zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Nach visueller Bewertung der Meta-Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse, beschränkt auf die

Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial (205.117, 205.137, 205.259), durchgeführt, die sich aber ebenfalls als heterogen erwies (p < 0,2, siehe Anhang E, Abbildung 72). Es ließ sich auch kein anderer Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen.

Es zeigten jedoch 9 der 10 Studien eine Ergebnisrichtung zugunsten von Tiotropium (Gesamtgewicht dieser Studien > 80 %) und bei 6 der 10 Studien war dieser Unterschied statistisch signifikant (Gesamtgewicht dieser Studien > 50 %). Daher war ein Effekt zugunsten von Tiotropium erkennbar. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz des Effektes. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (Abbildung 7). Dabei lag von 10 Studien nur das 95 %-Konfidenzintervall der Effektgröße der Studie 205.130 vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Kurzatmigkeit.

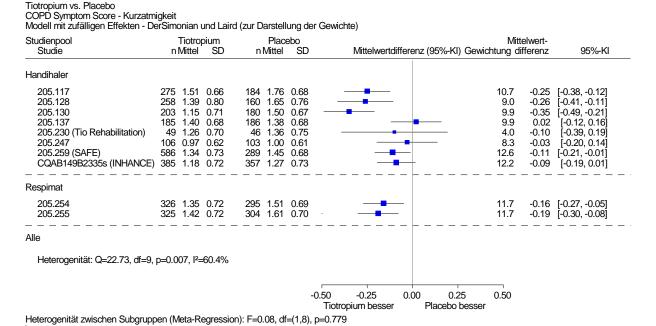


Abbildung 6: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

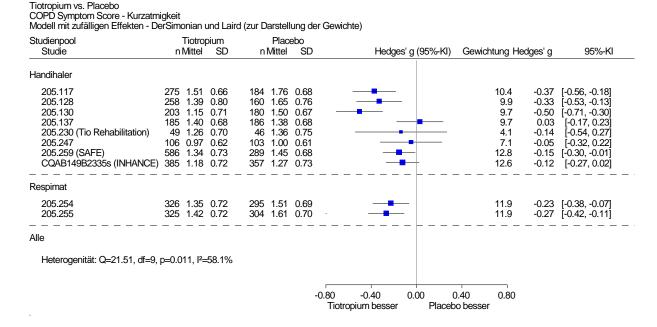


Abbildung 7: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)

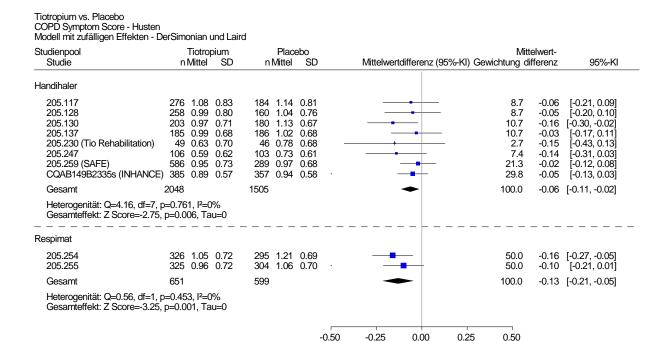
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD-Symptomscore Husten

Abbildung 8 zeigt die Meta-Analyse der 10 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum COPD-Symptomscore Husten. Da der Interaktionstest aus der Metaregression einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p < 0.2), wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet.

Sowohl bei den 8 Studien, die mit dem HandiHaler durchgeführt wurden, als auch bei den 2 Studien mit dem Respimat zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieser Effekte. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 9). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag für beide Inhalatortypen jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Husten.



Tiotropium besser

Placebo besser

Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=2.08, df=(1,8), p=0.187

Abbildung 8: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

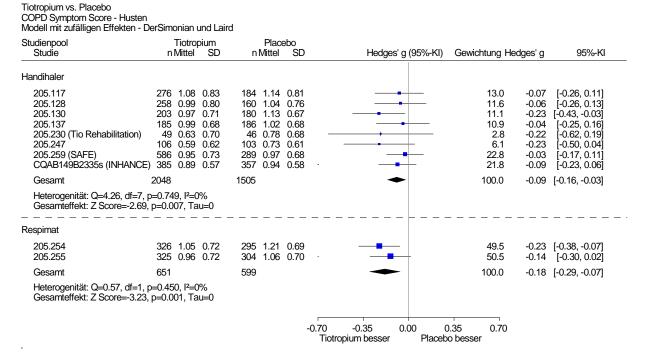


Abbildung 9: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD-Symptomscore Brustenge

Abbildung 10 zeigt die Meta-Analyse der 9 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum COPD-Symptomscore Brustenge. Da der Interaktionstest aus der Metaregression einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p < 0.2), wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet.

Bei den 7 Studien, die mit dem HandiHaler durchgeführt wurden, zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Nach visueller Bewertung der Meta-Analyse wurde eine Analyse mit den Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial (205.117, 205.137, 205.259) durchgeführt, die sich als nicht heterogen erwies. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant (Abbildung 11). Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium, appliziert durch den HandiHaler, und Placebo hinsichtlich des Symptoms Brustenge.

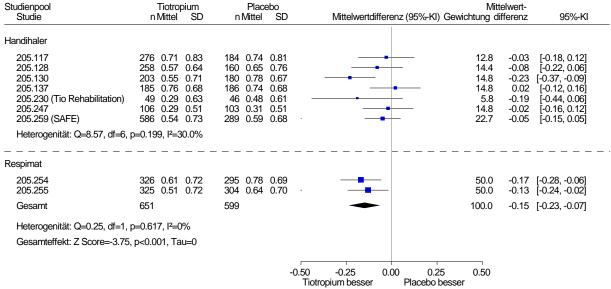
In der Meta-Analyse der 2 Studien, die mit dem Respimat durchgeführt wurden, lag keine bedeutsame Heterogenität vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effektes. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 12). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich auch bei Applikation des Tiotropium mit dem Respimat kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Brustenge.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Brustenge.

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011





Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=2.22, df=(1,7), p=0.180

Abbildung 10: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo COPD Symptom Score - Brustenge Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

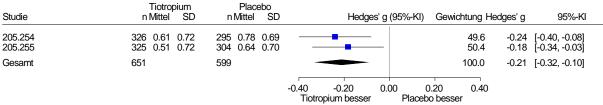
Studie	Tiotropium	Placebo	Mittelwert-
	n Mittel SD	n Mittel SD	Mittelwertdifferenz (95%-KI) Gewichtung differenz 95%-KI
205.117	276 0.71 0.83	184 0.74 0.81 —	21.5 -0.03 [-0.18, 0.12]
205.137	185 0.76 0.68	186 0.74 0.68	26.2 0.02 [-0.12, 0.16]
205.259 (SAFE)	586 0.54 0.73	289 0.59 0.68	52.4 -0.05 [-0.15, 0.05]
Gesamt	1047	659	100.0 -0.03 [-0.10, 0.04]
		-0.20 Tioti	-0.10 0.00 0.10 0.20 opium besser Placebo besser

Heterogenität: Q=0.65, df=2, p=0.721, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-0.76, p=0.449, Tau=0

Abbildung 11: COPD-Symptomscore Brustenge – Studien mit HandiHaler: Tiotropium vs. Placebo, Sensitivitätsanalyse der Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus





Heterogenität: Q=0.26, df=1, p=0.612, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-3.73, p<0.001, Tau=0

Abbildung 12: COPD-Symptomscore Brustenge – Studien mit Respimat: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD-Symptomscore Sputummenge

Hinsichtlich des Scores zur Sputummenge zeigte sich in der Studie INHANCE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der Sputummenge.

COPD-Symptomsummenscore

Hinsichtlich des Symptomsummenscores zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des COPD-Symptomkomplexes aus Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und -farbe.

Tiotropium vs. Placebo: Gesamtaussage zu COPD-Einzelsymptomscores

Anhand der in den Studien erhobenen COPD-Einzelsymptomscores ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: COPD-Symptomsummenscore

Hinsichtlich des Symptomsummenscores aus den Einzelscores zu den Symptomen Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und -farbe zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird, hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium vs. Formoterol: COPD-Symptomsummenscore

Hinsichtlich des Symptomsummenscores aus den Einzelscores zu den Symptomen Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und -farbe zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch

HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Formoterol hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium vs. Indacaterol: COPD-Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge

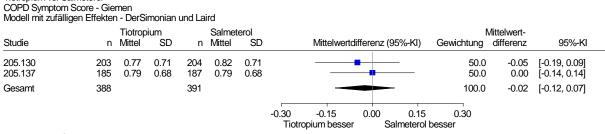
Bei den COPD-Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Sputummenge zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium vs. Salmeterol: COPD-Einzelsymptomscores

COPD-Symptomscore Giemen

Tiotropium vs. Salmeterol

Abbildung 13 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum COPD-Symptomscore Giemen. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich des Symptoms Giemen.



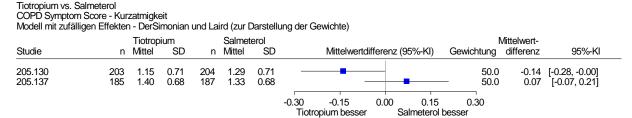
Heterogenität: Q=0.25, df=1, p=0.617, l^2 =0% Gesamteffekt: Z Score=-0.50, p=0.617, Tau=0

Abbildung 13: COPD-Symptomscore Giemen: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit

Abbildung 14 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit. In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Abgesehen vom Verzerrungspotenzial ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Die Studie mit geringem Verzerrungspotenzial (205.137) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich des Symptoms Kurzatmigkeit.



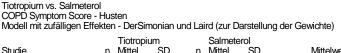
Heterogenität: Q=4.41, df=1, p=0.036, l2=77.3%

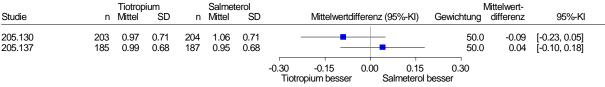
Abbildung 14: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD-Symptomscore Husten

Abbildung 15 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum COPD-Symptomscore Husten. In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Abgesehen vom Verzerrungspotenzial ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Die Studie mit geringem Verzerrungspotenzial (205.137) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich des Symptoms Husten.





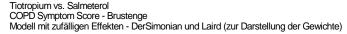
Heterogenität: Q=1.69, df=1, p=0.194, l2=40.8%

Abbildung 15: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

COPD-Symptomscore Brustenge

Abbildung 16 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum COPD-Symptomscore Brustenge. In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Abgesehen vom Verzerrungspotenzial ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Die Studie mit geringem Verzerrungspotenzial (205.137) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich des Symptoms Brustenge.



		Tiotrop	ium		Salmet	erol						Mittelwert-	
Studie	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		Mittelwert	differenz (9	5%-KI)	Gewichtung	differenz	95%-KI
205.130 205.137	203 185	0.55 0.76	0.71 0.68	204 187	0.59 0.64	0.71 0.68			-		50.0 50.0	-0.04 0.12	[-0.18, 0.10] [-0.02, 0.26]
							-0.30 Tiotro	-0.15 pium besse	0.00 r Sa	0.15 Imeterol b	0.30 besser		

Heterogenität: Q=2.56, df=1, p=0.110, l2=60.9%

Abbildung 16: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: Gesamtaussage zu COPD-Einzelsymptomscores

Anhand der in den Studien erhobenen COPD-Einzelsymptomscores ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich COPD-Symptomen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu COPD-Einzelsymptomen

Daten zum Einfluss auf die COPD-Einzelsymptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge und Sputummenge, gemessen anhand von Einzelsymptomscores – in einem Fall als Summenscore –, wurden in insgesamt 11 Studien erhoben und berichtet.

Da sich in den Meta-Analysen des Vergleichs Tiotropium vs. Placebo zu den einzelnen Scores der Symptome Giemen, Husten und Brustenge ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte, wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet. In den Meta-Analysen zum Symptomscore Kurzatmigkeit zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Zum Symptomscore Sputummenge und zum Symptomsummenscore stand jeweils nur eine HandiHaler-Studie (Applikation durch HandiHaler) als Bewertungsgrundlage zur Verfügung.

Es ergab sich jedoch in keinem Fall ein Beleg für einen relevanten Effekt von Tiotropium, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied oder eine bedeutsame Heterogenität in der Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung zeigte, oder das 95 %-Konfidenzintervall der gepoolten Effektgröße (SMD in Form von Hedges' g) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag. Im Fall des Symptomscores Kurzatmigkeit lag eine Heterogenität mit eindeutiger Ergebnisrichtung vor, aber nur bei 1 der 10 Studien lag das Konfidenzintervall der gepoolten Effektgröße (SMD in Form von Hedges' g) vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.

Auch bei allen weiteren untersuchten Vergleichen, d. h. von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit Formoterol, Indacaterol und Salmeterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie, zeigte sich beim Ergebnis der Einzelstudien beziehungsweise Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zu COPD-Einzelsymptomscores kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich COPD-Symptomen.

5.3.1.2 Tage mit starker und ohne Symptomatik

In den beiden Studien FOR258F2402 und INHANCE wurden die zu den Einzelsymptomen erhobenen Daten genutzt, um daraus den Anteil der Tage mit starker Symptomatik beziehungsweise ohne Symptomatik zu berechnen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der zugrunde liegenden Zielgröße COPD-Symptome ist Tabelle 19 zu entnehmen. Für beide Studien lag ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene vor aufgrund fehlender Verblindung und zusätzlich mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips bei der Studie INHANCE.

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tage mit starker und ohne Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Formotero	l vs. Tiotropiu	ım/Formoterol	vs. Placebo		
FOR258F2402	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Indacatero	l vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^b	nein ^c	ja	ja	hoch
a: 2 der 4 Gruppen erhiel b: Tiotropium-Arm unve	rblindet.	_	ichtheriicksicht	ioungsanteil)	> 10 %	

c: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

Die Ergebnisse zum Anteil der Tage mit starker Symptomatik und zum Anteil der Tage ohne COPD-Symptomatik finden sich in Tabelle 20 und Tabelle 21, die Definition dieser Endpunkte in Tabelle 94 in Anhang F. Bessere Werte der Patienten unter Tiotropium lassen sich in Tabelle 20 an negativen Effektschätzern, in Tabelle 21 an positiven Effektschätzern erkennen (siehe Abschnitt 5.3.1.1).

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tabelle 20: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik

Studie Intervention	N ^a	Tage [%] ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo							
FOR258F2402							
Tiotropium	209	25,6 (2,1)	-8,4 [-13,4; -3,3]; 0,001	vs. For 0,7 [-4,4; 5,7]; 0,798			
Tiotropium / For	196	26,3 (2,1)	vs. For 1,4 [-3,7; 6,6]; 0,585				
Formoterol	204	24,9 (2,1)					
Placebo	203	33,9 (2,1)					
Tiotropium (HandiHa	aler) vs	s. Indacaterol	vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INI	HANC	E)					
Tiotropium	391	31,0 (1,5)	-3,0 [-7,5; 1,6]; 0,101				
Indacaterol 150 µg	385	31,5 (1,5)		-0,5 [-5,0; 3,9]; 0,765			
Indacaterol 300 µg	384	30,8 (1,5)		0,1 [-4,3; 4,6]; 0,935			
Placebo	362	34,0 (1,5)					

For: Formoterol; KI: 95 %-Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; vs.: versus

Tabelle 21: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil der Tage ohne COPD-Symptomatik

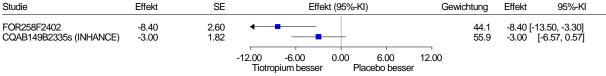
Studie Intervention	N ^a	Tage [%] ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo							
FOR258F2402							
Tiotropium	209	7,8 (1,3)	1,3 [-1,9; 4,5]; 0,438	vs. For -0,6 [-3,8; 2,6]; 0,723			
Tiotropium / For	196	7,9 (1,3)	vs. For -0,5 [-3,7; 2,7]; 0,763				
Formoterol	204	8,4 (1,3)					
Placebo	203	6,6 (1,3)					
Tiotropium (HandiHa	aler) vs	s. Indacaterol	vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INI	HANC	E)					
Tiotropium	385	10,6 (1,1)	2,0 [-0,5; 4,5]; 0,116				
Indacaterol 150 µg	385	11,8 (1,1)		-1,2 [-3,7; 1,3]; 0,346			
Indacaterol 300 µg	<i>37</i> 8	11,7 (1,1)		-1,1 [-3,6; 1,4]; 0,392			
Placebo	355	8,6 (1,2)					
	on Her Stellung der A	stellern zur Vegnahmen). uswertung	erfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte,			
•			all; SE: Standardfehler; vs.: versu	S			

Tiotropium vs. Placebo: Tage mit starker und ohne Symptomatik

Abbildung 17 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo zum Anteil der Tage mit starker Symptomatik.

Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0.2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Zwar zeigten die Effektschätzer in beiden Studien in die gleiche Richtung, da sich aber nur in einer der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, wurde dies nicht als eindeutige Ergebnisrichtung interpretiert. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo beim Anteil der Tage mit starker Symptomatik.

Tiotropium vs. Placebo Tage mit starker COPD Symptomatik; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



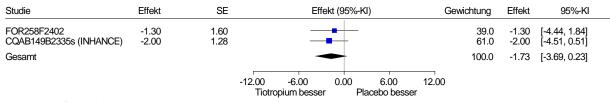
Heterogenität: Q=2.90, df=1, p=0.089, l2=65.5%

Abbildung 17: Tage mit starker COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Abbildung 18 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo zum Anteil der Tage ohne Symptomatik. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo beim Anteil der Tage ohne Symptomatik.

Tiotropium vs. Placebo Tage ohne COPD Symptomatik; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.12, df=1, p=0.733, |2=0% Gesamteffekt: Z Score=-1.73, p=0.084, Tau=0

Abbildung 18: Tage ohne COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum Anteil der Tage mit starker und ohne Symptomatik kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Tage mit starker und ohne Symptomatik

Hinsichtlich des Anteils der Tage mit starker und der Tage ohne Symptomatik zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird, hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium vs. Formoterol und vs. Indacaterol: Tage mit starker und ohne Symptomatik

Hinsichtlich des Anteils der Tage mit starker und der Tage ohne Symptomatik zeigte sich in den Studien FOR258F2402 und INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied

für die Vergleiche Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Formoterol sowie Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Indacaterol (150 und 300 μg). Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Formoterol sowie gegenüber Indacaterol hinsichtlich COPD-Symptomen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tagen mit starker und ohne Symptomatik

Daten zum Anteil der Tage mit starker und ohne Symptomatik, berechnet aus den täglich erfassten Einzelsymptomscores, wurden in 2 Studien (Tiotropiumapplikation durch HandiHaler) erhoben und berichtet.

Bei allen untersuchten Vergleichen, d. h. von Tiotropium vs. Placebo, Formoterol und Indacaterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie, zeigte sich in den Einzelstudien beziehungsweise in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder eine bedeutsame Heterogenität in einer Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum Anteil der Tage mit starker und ohne Symptomatik kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich COPD-Symptomen.

5.3.1.3 Transition Dyspnea Index (TDI)

Der TDI quantifiziert die Veränderung von Atembeschwerden im Vergleich zum Ausgangswert (für nähere Angaben siehe Tabelle 94 in Anhang F).

In allen 12 Studien, in denen der TDI erhoben wurde, wurde jeweils der mittlere TDI-Score zu Studienende verglichen. In 8 der 12 Studien wurden zusätzlich Responderanalysen durchgeführt, in denen die Anteile der Patienten in den Behandlungsgruppen berechnet wurden, bei denen sich die Atembeschwerden zu Studienende relevant verbessert hatten. Als Responderkriterium wurde in allen Studien ein TDI-Focal Score von mindestens einem Punkt gewählt. Die Analysen wurden in die Bewertung eingeschlossen, da es sich um einen validierten Wert handelt [110].

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts TDI ist Tabelle 22 zu entnehmen. Für 9 der 12 Studien lag ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene vor, in erster Linie aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: TDI

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo					
205.117	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.128	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.247	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
Tiotropium (Respimat) v	s. Placebo					
205.254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.255	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
1205.14	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacatero	ol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^c	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmetero	l vs. Placebo				
205.130	niedrig	ja	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropiu	m				
205.126A	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.126B	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch

a: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 %-Punkte.

Die Ergebnisse zum mittleren TDI-Score zu Studienende finden sich in Tabelle 23. Neben dem Gesamtscore (Focal Score) sind auch die diesen als Summe bildenden 3 Subskalen abgebildet. Diese beschreiben die Veränderung der alltagspraktischen Fähigkeiten (Functional Impairment) und bei welchen Tätigkeiten (Magnitude of Task) bzw. bei welcher Anstrengung (Magnitude of Effort) Atembeschwerden auftreten. Die Ergebnisse zu den Subskalen sind lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Bewertung stützt sich auf den Focal Score. Positive Werte der Scores zeigen eine verbesserte Symptomatik zu Studienende an (siehe Tabelle 94 in Anhang F). Positive Effektschätzer bedeuten folglich bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

c: Tiotropium-Arm unverblindet.

Die Ergebnisse zu den TDI-Responderanalysen finden sich in Tabelle 24.

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Plac	cebo		
205.117				
Focal Score				
Tiotropium	258	0,86 (0,17)	$1,15 (0,26)^c$; < 0,001	
Placebo	171	-0,29 (0,21)		
Functional Impairment				
Tiotropium	262	0,28 (0,06)	$0.33 (0.09)^c$; < 0.001	
Placebo	171	-0,05 (0,07)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	262	0,29 (0,06)	$0.36 (0.09)^c$; < 0.001	
Placebo	174	-0,06 (0,07)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	265	0,29 (0,06)	$0.45 (0.10)^c$; < 0.001	
Placebo	174	-0,17 (0,08)		
205.128				
Focal Score				
Tiotropium	249	1,25 (0,18)	$1,13 (0,28)^c; < 0,001$	
Placebo	154	0,11 (0,23)		
Functional Impairment				
Tiotropium	251	0,46 (0,06)	$0.38 (0.10)^c$; < 0.001	
Placebo	154	0,08 (0,08)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	250	0,41 (0,06)	$0.35 (0.09)^c$; < 0.001	
Placebo	154	0,06 (0,08)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	252	0,41 (0,07)	$0.43 (0.10)^c$; < 0.001	
Placebo	154	-0,02 (0,08)		

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.230 (Tiotropium Rehab	ilitation	Study)		
Focal Score				
Tiotropium	47	1,75 (0,56)	1,67 [0,16; 3,18]; 0,031	
Placebo	45	0,08 (0,58)		
Functional Impairment				
Tiotropium	48	0,50 (0,21)	0,53 [-0,03; 1,08]; 0,062	
Placebo	46	-0,02 (0,21)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	47	0,68 (0,19)	0,46 [-0,04; 0,96]; 0,069	
Placebo	47	0,22 (0,19)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	48	0,54 (0,20)	0,66 [0,12; 1,19]; 0,017	
Placebo	46	-0,12 (0,21)		
205.247				
Focal Score				
Tiotropium	103	2,71 (0,31)	0,60 [-0,25; 1,45]; 0,165	
Placebo	105	2,11 (0,31)		
Functional Impairment				
Tiotropium	103	0,87 (0,11)	0,19 [-0,10; 0,48]; 0,190	
Placebo	105	0,67 (0,10)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	103	0,95 (0,11)	0,24 [-0,06; 0,54]; 0,113	
Placebo	105	0,71 (0,11)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	103	0,89 (0,12)	0,16 [-0,16; 0,47]; 0,324	
Placebo	105	0,73 (0,11)		

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (Respimat) vs	. Placeb	0		
205.254				
Focal Score				
Tiotropium 5 μg	318	$1,90^{d} (0,15)$	1,10 [0,67; 1,54]; < 0,001	
Placebo	273	$0,79^{d} (0,16)$		
Functional Impairment				
Tiotropium 5 μg	318	$0,61^{d} (0,05)$	0,35 [0,21; 0,49]; < 0,001	
Placebo	273	$0,26^d (0,05)$		
Magnitude of Task				
Tiotropium 5 μg	318	$0,65^d (0,05)$	0,36 [0,21; 0,51]; < 0,001	
Placebo	273	$0,29^{d} (0,06)$		
Magnitude of Effort				
Tiotropium 5 μg	318	$0,63^d (0,06)$	0,39 [0,23; 0,56]; < 0,001	
Placebo	273	$0,24^{d} (0,06)$		
205.255				
Focal Score				
Tiotropium 5 μg	310	$1,88^{d}(0,17)$	1,01 [0,53; 1,49]; < 0,001	
Placebo	279	$0.87^{d} (0.18)$		
Functional Impairment				
Tiotropium 5 μg	310	$0,63^d (0,06)$	0,31 [0,15; 0,48]; < 0,001	
Placebo	279	$0.32^d (0.06)$		
Magnitude of Task				
Tiotropium 5 μg	310	$0,65^d (0,06)$	0,38 [0,22; 0,54]; < 0,001	
Placebo	279	$0.28^d (0.06)$		
Magnitude of Effort				
Tiotropium 5 μg	310	$0,60^d (0,06)$	0,34 [0,16; 0,52]; < 0,001	
Placebo	279	$0,26^{d} (0,07)$		

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
1205.14				
Focal Score				
Tiotropium	416	1,46 (0,16)	0,51 [0,15; 0,88]; 0,006	
Placebo	406	0,94 (0,16)		
Functional Impairment				
Tiotropium	416	0,49 (0,05)	0,14 [0,01; 0,26]; 0,038	
Placebo	406	0,35 (0,05)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	416	0,50 (0,06)	0,17 [0,05; 0,30]; 0,006	
Placebo	406	0,32 (0,06)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	416	0,47 (0,06)	0,20 [0,07; 0,34]; 0,003	
Placebo	406	0,27 (0,06)		

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Inda	acaterol vs. Place	bo	
CQAB149B2335s (INHAN	ICE)			
Focal Score				
Tiotropium	349	2,27 (0,23)	0,87 [0,42; 1,32]; < 0,001	
Indacaterol 150 µg	343	2,41 (0,23)		-0,13 [-0,58; 0,31]; 0,550
Indacaterol 300 µg	353	2,58 (0,23)		-0,31 [-0,74; 013]; 0,166
Placebo	309	1,40 (0,23)		
Functional Impairment				
Tiotropium	349	n.g.	n. g.	
Indacaterol 150 µg	343	n.g.		n. g.
Indacaterol 300 µg	353	n.g.		n. g.
Placebo	309	n.g.		
Magnitude of Task				
Tiotropium	349	n.g.	n. g.	
Indacaterol 150 µg	343	n.g.		n. g.
Indacaterol 300 µg	353	n.g.		n. g.
Placebo	309	n.g.		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	349	n.g.	n. g.	
Indacaterol 150 µg	343	n.g.		n. g.
Indacaterol 300 µg	353	n.g.		n. g.
Placebo	309	n.g.		

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert			
Tiotropium (HandiHaler)	Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130							
Focal Score							
Tiotropium	184	0,39 (0,28)	1,02 [0,21; 1,82]; 0,013	0,78 [0,02; 1,53]; 0,045			
Salmeterol	179	-0,39 (0,28)					
Placebo	148	-0,63 (0,31)					
Functional Impairment							
Tiotropium	187	0,08 (0,10)	0,33 [0,05; 0,61]; 0,023	0,26 [-0,01; 0,52]; 0,061			
Salmeterol	180	-0,17 (0,10)					
Placebo	150	-0,25 (0,11)					
Magnitude of Task							
Tiotropium	188	0,24 (0,10)	0,43 [0,15; 0,71]; 0,003	0,26 [-0,01; 0,52]; 0,058			
Salmeterol	188	-0,02 (0,10)					
Placebo	154	-0,19 (0,11)					
Magnitude of Effort							
Tiotropium	187	0,02 (0,10)	0,27[-0,02; 0,57]; 0,066	0,22 [-0,06; 0,49]; 0,120			
Salmeterol	187	-0,20 (0,10)					
Placebo	155	-0,25 (0,11)					

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.137				
Focal Score				
Tiotropium	164	0,80 (0,28)	1,21 [0,44; 1,99]; 0,002	-0,05 [-0,82; 0,72]; 0,903
Salmeterol	161	0,85 (0,29)		
Placebo	161	-0,42 (0,29)		
Functional Impairment				
Tiotropium	165	0,19 (0,10)	0,32 [0,04; 0,60]; 0,024	0,02 [-0,26; 0,31]; 0,871
Salmeterol	163	0,17 (0,10)		
Placebo	163	-0,13 (0,10)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	167	0,37 (0,10)	0,43 [0,15; 0,70]; 0,002	-0,05 [-0,32; 0,22]; 0,726
Salmeterol	165	0,42 (0,10)		
Placebo	163	-0,05 (0,10)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	169	0,23 (0,10)	0,43 [0,15; 0,72]; 0,003	0,03 [-0,25; 0,32]; 0,821
Salmeterol	167	0,20 (0,11)		
Placebo	164	-0,20 (0,11)		
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Ipra	atropium		
205.126A				
Focal Score				
Tiotropium	172	-0,02 (0,18)		$0,65 (0,28)^c$; $0,022$
Ipratropium	85	-0,67 (0,25)		
Functional Impairment				
Tiotropium	174	-0,06 (0,07)		$0,13 (0,11)^c$; $0,233$
Ipratropium	86	-0,19 (0,09)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	174	0,06 (0,06)		$0,26 (0,10)^c$; $0,009$
Ipratropium	88	-0,20 (0,09)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	174	0,01 (0,06)		$0.27 (0.10)^c$; 0.007
Ipratropium	88	-0,26 (0,09)		

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.126B				
Focal Score				
Tiotropium	148	0,96 (0,28)		$1,21 (0,47)^c; 0,010$
Ipratropium	67	-0,25 (0,40)		
Functional Impairment				
Tiotropium	148	0,23 (0,09)		$0,29 (0,16)^c$; $0,068$
Ipratropium	69	-0,06 (0,14)		
Magnitude of Task				
Tiotropium	153	0,35 (0,09)		$0.31 (0.16)^{c}$; 0.050
Ipratropium	69	0,04 (0,14)		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	152	0,34 (0,10)		$0,42 (0,16)^c$; $0,009$
Ipratropium	71	-0,09 (0,14)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Tio: Tiotropium; vs.: versus

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Wenn nicht anders angegeben, sind die Mittelwerte adjustiert nach Zentrum und Baseline.

c: Standardfehler.

d: Adjustiert nach Zentrum, Baseline und Raucherstatus.

Tabelle 24: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil TDI-Responder (Focal Score ≥ 1)

Studie Intervention	\mathbf{N}^{a}	Responder Anzahl (%)	Gruppenunterschied Test vs. Placebo OR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle OR [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHa	ler) vs.	Placebo		
205.230 (Tiotropium R	ehabilita	ntion Study)		
Tiotropium	47	25 (53,2)	n. g. [n. g.]; 0,414	
Placebo	45	20 (44,4)		
205.247				
Tiotropium	103	72 (69,9)	n. s.	
Placebo	105	64 (61,0)		
Tiotropium (Respima	t) vs. Pl	acebo		
205.254				
Tiotropium	318	173 (54,4)	n. g. [n. g.]; < 0,001	
Placebo	273	110 (40,3)		
205.255				
Tiotropium	310	178 (57,4)	n. g. [n. g.]; 0,021	
Placebo	276	133 (47,7)		
1205.14				
Tiotropium	427	n.g.	n. g.	
Placebo	429	n.g.		
Tiotropium (HandiHa	ler) vs.	Indacaterol vs.	Placebo	
CQAB149B2335s (INF	IANCE)		
Tiotropium	349	200 (57,3)	1,69 [1,22; 2,36]; 0,002	
Indacaterol 150 μg	343	214 (62,4)		0,78 [0,56; 1,09]; 0,141
Indacaterol 300 µg	353	250 (70,8)		0,60 [0,43; 0,83]; 0,002
Placebo	309	144 (46,6)		

Tabelle 24: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil TDI-Responder (Focal Score ≥ 1) (Fortsetzung)

Studie Intervention	N^a	Responder Anzahl (%)	Gruppenunterschied Test vs. Placebo OR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle OR [KI]; p-Wert
Tiotropium (Handi	Haler) vs.	Salmeterol vs. I	Placebo	
205.130				
Tiotropium	184	77 (42)	1,97 [1,23; 3,14]; 0,005	1,32 [0,87; 2,03]; n. s.
Salmeterol	179	63 (35)		
Placebo	148	39 (26)		
205.137				
Tiotropium	164	73 (45)	1,69 [1,08; 2,66]; 0,023	0,88 [0,57; 1,36]; n. s.
Salmeterol	161	77 (48)		
Placebo	161	53 (33)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; OR: Odds Ratio

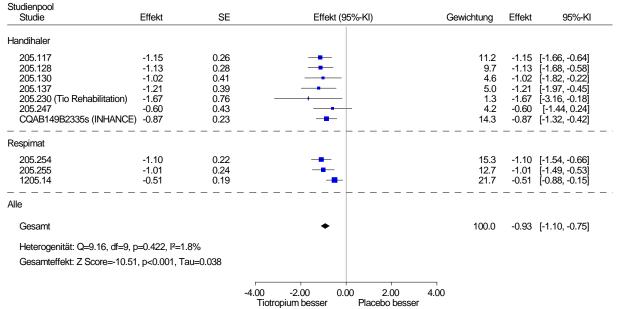
Tiotropium vs. Placebo: TDI

Abbildung 19 zeigt die Meta-Analyse der 10 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum mittleren TDI-Focal Score zu Studienende. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0.2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da nur für einen Teil der Studien Responderanalysen zur Verfügung standen und keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 20). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit konnte ein irrelevanter Effekt sicher ausgeschlossen werden. 7 der 9 in die Analyse eingeschlossenen Studien wiesen jedoch ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf. Daher ergibt sich ein Hinweis auf einen relevanten Effekt zugunsten von Tiotropium bei Atembeschwerden.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.





Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=0.99, df=(1,8), p=0.348

Abbildung 19: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo TDI - Focal Score Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

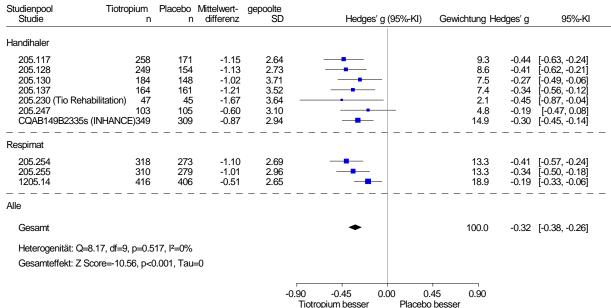


Abbildung 20: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 21 zeigt die Meta-Analyse der 7 Studien, bei denen Daten zu TDI-Respondern vorlagen, zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium: OR 1,61 [95 %-KI 1,39; 1,89]; p < 0,001. (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung ist das Ergebnis in Abbildung 21 als Non-Responder gezeigt, d. h. als Anteil der Patienten mit einem TDI-Focal Score < 1). Da alle 7 in die Analyse eingeschlossenen Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen, ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen relevanten Effekt zugunsten von Tiotropium bei Atembeschwerden.

Obwohl dieser Endpunkt in der Studie 1205.14 geplant war, lagen keine Ergebnisse zur TDI-Responderanalyse aus dieser Studie vor. Es war aber kein Einfluss dieser Analyse auf das Gesamtfazit zu erwarten, da die Studie 1205.14 beim mittleren TDI-Focal Score einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium zeigte und zudem die Bewertung der Meta-Analyse aller Studien zum mittleren TDI-Focal Score einen Hinweis auf einen relevanten Effekt zugunsten Tiotropium ergab.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum mittleren TDI-Focal Score zu Studienende und zu den vorhandenen TDI-Responderanalysen ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich COPD-Symptomen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

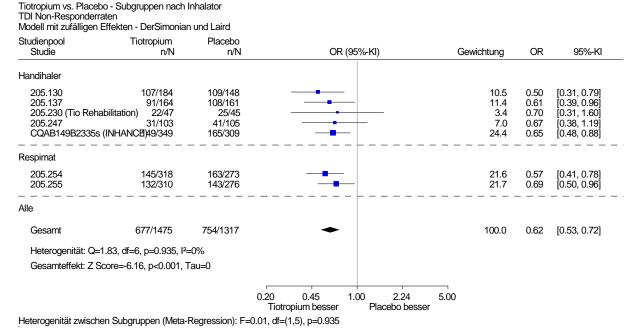


Abbildung 21: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einem TDI-Focal Score < 1)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Non-Responder, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Indacaterol: TDI

Hinsichtlich des mittleren TDI-Focal Scores zu Studienende und der TDI-Responderanalyse zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 μ g Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Indacaterol in der 150- μ g-Dosierung bei Atembeschwerden.

Hinsichtlich des mittleren TDI-Focal Scores zu Studienende zeigte sich in der Studie INHANCE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 300 µg Indacaterol.

In dieser Studie zeigte sich jedoch bei der Analyse der TDI-Responder für den Vergleich Tiotropium vs. 300 µg Indacaterol ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tiotropium. Da dieses Ergebnis nur auf einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial basiert, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen relevanten Effekt zuungunsten von Tiotropium im Vergleich zu 300 µg Indacaterol bei Atembeschwerden.

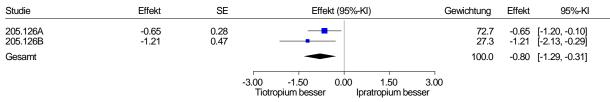
Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum mittleren TDI-Focal Score zu Studienende und der TDI-Responderanalyse ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu 300 µg Indacaterol hinsichtlich COPD-Symptomen (untersuchter Zeitraum: 6 Monate).

Tiotropium vs. Ipratropium: TDI

Abbildung 22 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum mittleren TDI-Focal Score zu Studienende.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 23). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Daher ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium vs. Ipratropium TDI - Focal Score; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

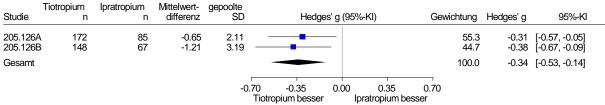


Heterogenität: Q=1.05, df=1, p=0.306, l²=4.6% Gesamteffekt: Z Score=-3.22, p=0.001, Tau=0.085

Abbildung 22: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Ipratropium (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus





Heterogenität: Q=0.13, df=1, p=0.722, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-3.41, p<0.001, Tau=0

Abbildung 23: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)

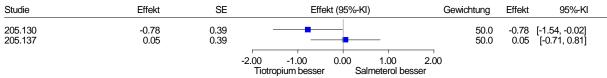
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: TDI

Abbildung 24 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum mittleren TDI-Focal Score zu Studienende.

In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol bei Atembeschwerden.

Tiotropium vs. Salmeterol TDI - Focal Score; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=2.26, df=1, p=0.132, l2=55.8%

Abbildung 24: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert.)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

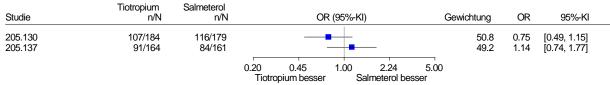
Abbildung 25 zeigt die Meta-Analyse der TDI-Responderanalysen der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol.

In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum mittleren TDI-Focal Score zu Studienende und den vorhandenen Responderanalysen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich COPD-Symptomen.

Tiotropium vs. Salmeterol - Subgruppen nach Inhalator TDI Non-Responderraten

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=1.78, df=1, p=0.182, l2=44.0%

Abbildung 25: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einer Veränderung des TDI-Focal Scores < 1)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Non-Responder, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Transition Dyspnea Index (TDI)

Daten zu Atembeschwerden, erfasst mit dem TDI, wurden in 12 Studien erhoben und berichtet.

In den beiden Auswertungen des TDI zum Vergleich von Tiotropium vs. Placebo zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. Beim mittleren TDI-Focal Score zu Studienende lag als Ergebnis der Meta-Analyse das 95 %-

Konfidenzintervall des Effekts (SMD in Form von Hedges' g) vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Auch die Meta-Analyse der vorliegenden TDI-Responderauswertungen war statistisch signifikant.

Die INHANCE-Studie zeigte für den Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Indacaterol in der Dosis 300 µg (im Gegensatz zu 150 µg) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tiotropium bei der TDI-Responderanalyse.

Bei den Vergleichen von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium beziehungsweise vs. Salmeterol zeigte sich in den Einzelstudien beziehungsweise der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder eine bedeutsame Heterogenität in einer Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung oder das 95 %-Konfidenzintervall des gepoolten Effekts zum mittleren TDI-Focal Score zu Studienende (SMD in Form von Hedges' g) lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum TDI aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials der Mehrzahl der Studien ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich COPD-Symptomen (untersuchter Zeitraum: 6–12 Monate) und, basierend lediglich auf einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 300 µg hinsichtlich COPD-Symptomen (untersuchter Zeitraum: 6 Monate).

5.3.1.4 Gesamtergebnis COPD-Symptome

Daten zu Effekten bei COPD-Symptomen wurden in insgesamt 14 Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten erhoben, und zwar als Scores verschiedener Einzelsymptome, zusätzlich ausgewertet als Tage mit starker und ohne Symptomatik, und mit dem TDI.

Aus den Vergleichen von Tiotropium vs. Placebo, Formoterol, Indacaterol und Salmeterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol vs. einer Formoterol-Monotherapie ergibt sich

- ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich COPD-Symptomen (unabhängig vom Inhalator) und
- ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 300 μg hinsichtlich COPD-Symptomen (untersuchter Inhalator: HandiHaler), jeweils gemessen mit dem TDI.

5.3.2 Exazerbationen

Das Auftreten von Exazerbationen, definiert als akute Verschlechterung der COPD, wurde in insgesamt 24 der 25 eingeschlossenen Studien untersucht. Die in den Studien verwendeten Definitionen und Operationalisierungen zu Exazerbationen finden sich in Tabelle 95 in Anhang F auf Seite 394.

In Abschnitt 5.3.2.1 werden die Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen dargestellt. Darunter fallen folgende 4 Studienendpunkte: Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Zahl der Exazerbationen, Anteil der Patienten mit mindestens einem ungeplanten ambulanten Arztbesuch wegen Exazerbationen und Zahl ungeplanter ambulanter Arztbesuche wegen Exazerbationen. Die letzten beiden Größen lassen sich auch als Maß für den im Berichtsplan spezifizierten patientenrelevanten Endpunkt Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen betrachten. Die Ergebnisse werden dennoch gemeinsam bewertet, da sie ebenfalls ein Maß für die Häufigkeit von Exazerbationen darstellen.

Im Abschnitt 5.3.2.2 werden die Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen dargestellt. Darunter fallen die Studienendpunkte Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen und Zahl von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen. Diese erlauben eine Bewertung des Einflusses von Tiotropium auf die Häufigkeit schwerer Exazerbationen.

5.3.2.1 Häufigkeit von Exazerbationen und Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

In insgesamt 24 Studien wurde die Häufigkeit von Exazerbationen untersucht. Von diesen untersuchten 5 Studien zusätzlich die Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen durch Erhebung der Häufigkeit ungeplanter ambulanter Arztbesuche wegen Exazerbationen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Häufigkeit von Exazerbationen ist in Tabelle 25 dargestellt. Für 5 der 24 Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor, und zwar aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips beziehungsweise fehlender Verblindung.

Das Verzerrungspotenzial bezogen auf die Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen findet sich in Tabelle 26. Nur bei einer Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, und zwar aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Häufigkeit von Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Placebo					
205.117	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.128	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.214 (MISTRAL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
205.247	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.256 (TIPHON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.259 (SAFE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.266	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.270	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.365	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHale Tiotropium / Salmeterol			lutios con			
Fang 2008	hoch ^c	nein ^d	nein ^b	unklar ^e	ja	hoch
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Placebo- La	angzeitstudie			_	
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (Respimat)	vs. Placebo					
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswertung) ^f	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.372	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1205.14	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Formoterol	l vs. Tiotropiu	m/Formoterol v	vs. Placebo		
FOR258F2402	niedrig	nein ^g	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Indacatero	l vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^h	ja	ja	ja	hoch

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt			
) vs. Salmeterol	vs. Placebo							
niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
) vs. Salmeterol								
niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium								
niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
	niedrig niedrig niedrig vs. Salmeterol niedrig niedrig vy. vs. Ipratropium niedrig	niedrig ja niedrig ja niedrig ja niedrig ja v) vs. Salmeterol niedrig ja v) vs. Ipratropium niedrig ja	niedrig ja ja niedrig ja ja niedrig ja ja v) vs. Salmeterol niedrig ja ja r) vs. Salmeterol niedrig ja ja r) vs. Ipratropium niedrig ja ja	r) vs. Salmeterol vs. Placebo niedrig ja ja ja ja niedrig ja ja ja r) vs. Salmeterol niedrig ja ja ja r) vs. Ipratropium niedrig ja ja ja	niedrig ja ja ja ja ja ja niedrig ja ja ja ja ja ja ja niedrig ja ja ja ja ja ja niedrig ja ja ja ja ja ja niedrig ja ja ja ja ja ja ja niedrig ja ja ja ja ja ja			

a: Ersetzungsstrategie bei fehlenden Werten unklar.

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

c: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar.

d: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung.

e: Keine primären Endpunkte genannt.

f: Für diesen Endpunkt wurde eine gemeinsame Analyse der Studien 205.254 und 205.255 a-priori geplant.

g: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

h: Tiotropium-Arm unverblindet.

Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo					
205.214 (MISTRAL)	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
205.266	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (Respimat) v	s. Placebo					
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswertung) ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol					
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Keine Ersetzung fehlend b: Für diesen Endpunkt wu		same Analyse	der Studien 20:	5.254 und 205.	.255 a-priori ge	plant.

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Häufigkeit von Exazerbationen sind in Tabelle 27 dargestellt. Abgesehen von 3 Studien wurde in allen Untersuchungen sowohl der Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation als auch die Zahl der Exazerbationen berichtet.

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen sind in Tabelle 28 dargestellt. Nur in einer Studie wurde sowohl der Anteil der Patienten mit mindestens einem Arztbesuch als auch die Zahl der Arztbesuche wegen Exazerbationen berichtet.

Für die Studien 205.254 und 205.255 standen zu Exazerbationen lediglich gepoolte Auswertungen aus dem vom Hersteller zur Verfügung gestellten gemeinsamen Studienbericht zur Verfügung. Da die gemeinsame Analyse der Daten zu Exazerbationen vorab geplant war, wurden die Daten in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Für die Studien 205.126A und 205.126B stand zusätzlich die gemeinsame Auswertung der Daten beider Studien zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen inklusive eines gemeinsamen p-Werts aus dem Wilcoxon-Test zur Verfügung [78]. Da die beiden Studien den gesamten zur Verfügung stehenden Studienpool zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium darstellen und sich 2 p-Werte aus dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test aus biometrischer Sicht ohne Kenntnis der patientenindividuellen Daten nur ungenau poolen lassen, wurde entgegen der sonstigen Methodik in diesem Fall auf diesen gemeinsamen p-Wert zurückgegriffen.

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen

Studie	N^a	Patienten mit mindestens einer Exazerbation		Zahl der Exazerbationen		
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert	
Tiotropium (HandiH	aler) v	s. Placebo				
205.117				Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre × 100		
Tiotropium	279	n. g. <i>(39)</i>	-7 % (0,128)	82	0,111	
Placebo	191	n. g. (46)		106		
205.128				Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre × 100		
Tiotropium	271	n. g. (29)	-2 % (0,752)	63	0,579	
Placebo	180	n. g. (31)		67		
205.214 (MISTRAL)				Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert (SD)		
Tiotropium	497	248 (49,9)	-10,4 % (0,001)	0,0043 (0,010)	< 0,001	
Placebo	506	305 (60,3)		0,0066 (0,017)		
205.230 (Tiotropium R	Rehabil	itation Study)		Ereignisse pro Gruppe		
Tiotropium	55	10 (18,2)	n. g. (> 0,999)	11	n. g.	
Placebo	53	10 (18,9)		15		
205.247				Ereignisse pro Gruppe		
Tiotropium	103	14 (13,6)	n. g. (0,268)	19	n. g.	
Placebo	106	21 (19,8)		26		
205.256 (TIPHON)				Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert (SD)		
Tiotropium	266	101 (38,0)	-7,2 % (0,101)	0,0029 (0,006)	0,029	
Placebo	288	130 (45,1)		0,005 (0,012)		

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie	N ^a		mit mindestens einer xazerbation	Zahl der E	Exazerbationen
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
205.259 (SAFE)				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	RR (p-Wert)
Tiotropium	608	268 (44,1)	3,1 % (0,395)	0,88	0,96 (0,599)
Placebo	305	125 (41,0)		0,92	
205.266			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	RR (p-Wert)
Tiotropium	914	255 (27,9)	0,806 [0,66; 0,99] (0,037)	0,85	0,81 (0,003)
Placebo	915	296 (32,3)		1,05	
205.270				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SD)	
Tiotropium	69	30 (43)	n. g. (0,012)	1,17 (2,25)	0,001
Placebo	73	47 (64)		2,46 (3,82)	
205.365					
Tiotropium	238	11 (4,6)	n. g.	n.g.	n. g.
Placebo	219	24 (11,0)		n. g.	
Tiotropium (Handi Tiotropium / Salme			dlung almeterol / Fluticason		
Fang 2008				Ereignisse Mittelwert ^c	
Tiotropium	32 ^b	n.g.	n. g.	$1,1 (0,5)^{d}$	
Tio + Sal / Flu	33 ^b	n. g.	n. g.	$0.7 (0.5)^d$	0,524 ^e Tio + Sal / Flu vs. Sal / Flu
Sal / Flu	32 ^b	n.g.	n.g.	$1,2 (0,6)^{d}$	
Unbehandelt	29 ^b	n. g.		1,5 (0,9) ^d	0,692 ^e Tio vs. unbehandelt

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie	N^a		mit mindestens einer xazerbation	Zahl der Exazerbationen		
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert	
Tiotropium (HandiH	(aler) vs	s. Placebo- Lai	ngzeitstudie			
205.235 (UPLIFT)				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Median		
Tiotropium	2986	2001 (67,0)	n. g. (0,348)	0,50	< 0,001	
Placebo	3006	2049 (68,2)		0,51		
				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SE)	RR [95 %-KI] (p-Wert)	
Tiotropium				0,73 (0,02)	0,86 [0,81; 0,91] (< 0,001)	
Placebo				0,85 (0,02)		
205.368 (EXACTT)			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre [95 %-KI]	RR [95 %-KI] (p-Wert)	
Tiotropium	260	112 (43,1)	1,20 [0,82; 1,77] (0,344)	0,51 [0,41; 0,62]	0,94 [0,70; 1,27] (0,686)	
Placebo	259	102 (39,4)		0,54 [0,43; 0,67]		
Tiotropium (Respima	at) vs. F	Placebo				
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswert	tung) ^f		OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SD)		
Tiotropium	670	249 (37,2)	0,71 [0,57; 0,89] (0,003)	0,93 (2,02)	0,002	
Placebo	653	288 (44,1)		1,91 (8,17)		
205.372			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert [KI]	RR [95 %-KI] (p-Wert)	
Tiotropium	1939	685 (35,3)	0,70 [0,62; 0,80] (< 0,001)	0,69 [0,64; 0,74]	0,79 [0,72; 0,87] (< 0,001)	
Placebo	1953	842 (43,1)		0,87 [0,82; 0,93]		

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie	N ^a		mit mindestens einer Exazerbation	Zahl der E	xazerbationen
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
1205.14			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	RR [95 %-KI] (p-Wert)
Tiotropium	427	73 (17,1)	0,90 [0,63; 1,29] (0,556)	0,53	0,92 [0,71; 1,19] (0,532)
Placebo	429	85 (19,8)		0,58	
Tiotropium (HandiH	(aler) v	s. Formoterol	vs. Tiotropium / Formot	erol vs. Placebo	
FOR258F2402					
Tiotropium	221	23 (10,4)	Tio vs. P n. g. (0,202)	n. g.	n. g.
Tiotropium / For	207	13 (6,3)	Tio / For vs. For n. g. (0,504)	n. g.	n. g.
Formoterol	210	17 (8,1)	Tio vs. For n. g. (0,443)	n. g.	
Placebo	209	30 (14,4)		n. g.	
Tiotropium (HandiH	(aler) v	s. Indacatero	l vs. Placebo		
CQAB149B2335s (IN	HANC	E)		Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre	RR [95 %-KI] (p-Wert)
Tiotropium	415	79 (19,0)	Tio vs. P n. g.	0,53	Tio vs. P 0,70 [0,48; 1,03] (0,070)
Indacaterol 150 µg	416	72 (17,3)	Tio vs. Ind n. g. (0,532) ^g	0,50	Tio vs. Ind 1,04 [0,70; 1,56] (0,832)
Indacaterol 300 µg	416	76 (18,3)	Tio vs. Ind n. g. (0,845) ^g	0,53	Tio vs. Ind 0,94 [0,64; 1,41] (0,781)
Placebo	418	91 (21,8)		0,72	

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie	N ^a		mit mindestens einer Exazerbation	Zahl der E	xazerbationen
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
Tiotropium (Handi	Haler) v	s. Salmeterol	vs. Placebo		
205.130				Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert	
Tiotropium	209	71 (34,0)	Tio vs. P -9 % (0,054)	0,0043	Tio vs. P 0,022
Salmeterol	213	78 (36,6)	Tio vs. Sal -3 % (0,567)	0,0055	Tio vs. Sal 0,299
Placebo	201	87 (43,3)		0,0084	
205.137				Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert	
Tiotropium	193	59 (30,6)	Tio vs. P -4 % (0,425)	0,0042	Tio vs. P 0,355
Salmeterol	192	64 (33,3)	Tio vs. Sal -3 (0,567)	0,0060	Tio vs. Sal 0,479
Placebo	199	69 (34,7)		0,0059	
Tiotropium (Handi	Haler) v	s. Salmeterol			
205.389 (POET)			RR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre [95 %-KI]	RR [95 %-KI] (p-Wert)
Tiotropium	3707	1277 (34,4)	0,90 [0,85; 0,95] (< 0,001)	0,64 [0,61; 0,67]	0,89 [0,83; 0,96] (0,002)
Salmeterol	3669	1414 (38,5)		0,72 [0,68; 0,75]	

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie	N^a	Patienten mit mindestens einer Exazerbation		Zahl der E	xazerbationen
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
Tiotropium (Hand	iHaler) v	s. Ipratropium	l		
205.126A				Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre × 100	
Tiotropium	191	n. g. (34)	-6 % (0,303)	63	0,222
Ipratropium	97	n. g. (40)		78	
205.126B				Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre × 100	
Tiotropium	165	n. g. (31)	-18 % (0,008)	73	0,008
Ipratropium	82	n. g. (49)		103	
205.126A / 205.126	B (gemei	nsame Auswert	ung) ^h		
Tiotropium	n.g.				0,006
Ipratropium	n.g.				

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Ausgewertete Population unklar, die in dieser Tabelle dargestellten Zahlen entsprechen den Observed Cases.
- c: Berechnung unklar.
- d: Streuungsmaß unklar.
- e: Eigene Berechnung, t-Test mit der Annahme, dass der in Klammern angegebene Wert den Standardfehler angibt.
- f: Für diesen Endpunkt wurde eine gemeinsame Analyse der Studien 205.254 und 205.255 a-priori geplant.
- g: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).
- h: Für diesen Endpunkt wurde aus biometrischen Gründen eine gemeinsame Analyse der Studien 205.126A und 205.126 aus [78] zur Bewertung des Ergebnisses dieses Studienpools verwendet.

For: Formoterol; HR: Hazard Ratio; n. g.: nicht genannt; OR: Odds Ratio; P: Placebo, RR: Relatives Risiko; Sal: Salmeterol; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium; Tio / For: Tiotropium / Formoterol; vs.: versus

Tabelle 28: Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

N^a	Patienten mit mindestens einem ungeplanten Besuch n (%)	Anzahl Besuche / Zeit Mittelwert (SD)
liHaler) vs.	Placebo	
L)		
		Besuche pro Patient / Jahr
491	n.g.	1,3 (2,6)
495	n.g.	2,2 (7,1)
		p = 0.011
		Besuche pro Patient / Jahr
914	n.g.	0,39 (n. g.)
915	n.g.	0,49 (n. g.)
		p = 0.017
imat) vs. Pl	acebo	
gemeinsam	e Auswertung) ^b	
		Besuche pro Patient
670	n.g.	0,7 (1,2)
653	n.g.	0,7 (1,4)
		$p > 0.999^{c}$
	914 915 915 916 917 918 918	einem ungeplanten Besuch n (%) liHaler) vs. Placebo L) 491 n. g. 495 n. g. 914 n. g. 915 n. g. imat) vs. Placebo gemeinsame Auswertung) ^b 670 n. g.

Tabelle 28: Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie Intervention	N^a	Patienten mit mindestens einem ungeplanten Besuch n (%)	Anzahl Besuche / Zeit Mittelwert (SD)
Tiotropium (Handi	Haler) vs.	Salmeterol	
205.389 (POET)			Besuche pro Patient ^d
		Studio	enarzt
Tiotropium	3707	625 (16,9) ^e	2,0 (1,7)
Salmeterol	3669	680 (18,5) ^e	1,9 (1,6)
		$p = 0.063^{f}$	$p = 0.009^{c}$
		Allgen	neinarzt
Tiotropium	3707	523 (14,1) ^e	1,8 (1,6)
Salmeterol	3669	597 (16,3) ^e	1,8 (1,4)
		$p = 0.010^{f}$	$p > 0.999^{c}$
		Lung	enarzt
Tiotropium	3707	179 (4,8) ^e	1,6 (1,6)
Salmeterol	3669	169 (4,6) ^e	1,4 (1,0)
		$p = 0.661^{f}$	$p < 0.001^{c}$
		Fact	narzt
Tiotropium	3707	<i>31</i> (0,8) ^e	1,3 (0,8)
Salmeterol	3669	<i>39</i> (1,1) ^e	1,6 (1,6)
		$p = 0.338^{f}$	$p < 0.001^{c}$
		And	dere
Tiotropium	3707	28 (0,8) ^e	3,1 (5,9)
Salmeterol	3669	32 (0,9) ^e	1,5 (0,8)
		$p = 0.606^{f}$	$p < 0.001^{c}$
		Notauf	fnahme
Tiotropium	3707	121 (3,3)	n.g.
Salmeterol	3669	116 (3,2)	n.g.
		$p = 0.843^{f}$	

Tabelle 28: Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen (Fortsetzung)

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Für diesen Endpunkt wurde eine gemeinsame Analyse der Studien 205.254 und 205.255 a-priori geplant.
- c: Eigene Berechnung, t-Test.
- d: Ausgewertet wurden nur Patienten, die mindestens einen ungeplanten Besuch bei dem entsprechenden Arzt hatten.
- e: Prozente selbst berechnet.
- f: Eigene Berechnung, Fisher's exakter Test.
- n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; vs.: versus

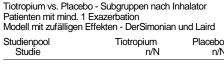
Tiotropium vs. Placebo: Häufigkeit von Exazerbationen und Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

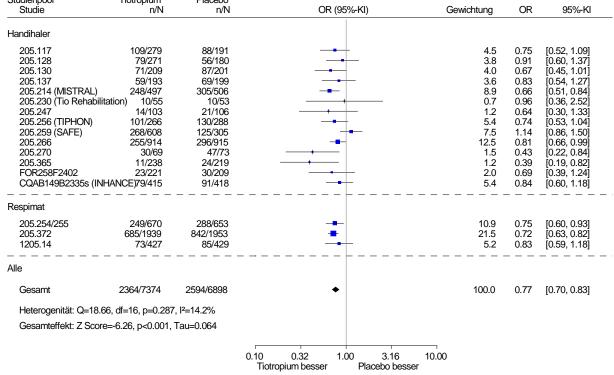
Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in allen 21 Studien erhoben, die Tiotropium mit Placebo (20 Studien) bzw. keiner Behandlung (1 Studie) verglichen. Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen lagen für 4 placebokontrollierte Studien vor und wurden ebenfalls zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen genutzt.

Patienten mit mindestens einer Exazerbation

Abbildung 26 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation für die 18 Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. In die Definition des Ereignisses Exazerbation wurden bei den Studien 205.130 und 205.137 auch Pneumonien eingeschlossen (siehe Tabelle 95 in Anhang F). Da Pneumonien differenzialdiagnostisch von COPD-Exazerbationen abzugrenzen sind [1,112], wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese beiden Studien durchgeführt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium zeigte (siehe Abbildung 73 in Anhang E). Daher ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).





Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=0.26, df=(1,15), p=0.615

Abbildung 26: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation zeigte sich in den Langzeitstudien UPLIFT (4 Jahre) und EXACTT (2 Jahre) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation über einen Zeitraum von einem Jahr hinaus.

Zahl der Exazerbationen

Zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen lagen aus insgesamt 17 Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten verschiedene Auswertungen vor, die sich nicht in einer Meta-Analyse zusammenführen ließen. Daher werden nachfolgend die entsprechenden Ergebnisse separat dargestellt und deskriptiv als Gesamtheit bewertet.

Abbildung 27 zeigt die Meta-Analyse der 6 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen, ausgewertet als Ereignisse pro Patient pro Jahr Expositionszeit, für die Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

In der Meta-Analyse aller Studien zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen.

Es zeigten jedoch alle Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tiotropium. Daher war ein Effekt zugunsten von Tiotropium erkennbar.

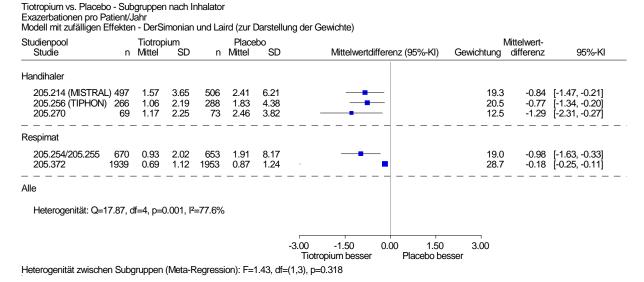


Abbildung 27: Zahl der Exazerbationen – Ereignisse/Jahr, Tiotropium vs. Placebo KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 28 zeigt die Meta-Analyse der 4 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen, ausgewertet als Relatives Risiko, für die Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium.



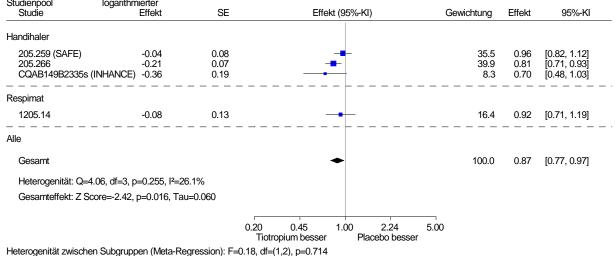


Abbildung 28: Zahl der Exazerbationen – RR, Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Die Ergebnisse der verbleibenden 7 Studien, die Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit Placebo (205.117, 205.128, 205.130, 205.137, 205.230, 205.247) beziehungsweise mit keiner Behandlung (Fang 2008) verglichen, ließen sich aufgrund unterschiedlicher Effektmaße nicht weiter meta-analytisch zusammenführen. Nur eine der Studien (205.130) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied, alle Untersuchungen wiesen aber numerisch in Richtung eines Unterschieds zugunsten Tiotropium. Vor diesem Hintergrund stellen diese 7 Studien mit nur ca. 2100 von über 14 000 Patienten dieses Studienpools die Ergebnisse der beiden voranstehenden Meta-Analysen (Abbildung 27 und Abbildung 28) nicht infrage.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen zeigte sich in den beiden Langzeitstudien nur bei der Studie UPLIFT ein statistisch signifikanter Unterschied (zugunsten Tiotropium, Applikation durch HandiHaler). Das Ergebnis der deutlich kleineren Studie EXACTT war nicht statistisch signifikant, der Effektschätzer wies jedoch ebenfalls numerisch in Richtung eines Unterschieds zugunsten Tiotropium. Insgesamt ergibt sich über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen.

Zahl der ungeplanten ambulanten Arztbesuche wegen Exazerbationen

Die Ergebnisse aus den 4 placebokontrollierten Studien – 2 unter Verwendung des HandiHaler (205.214, 205.266), 2 unter Verwendung des Respimat (205.254, 205,255) –, die zusätzlich die Zahl der ungeplanten ambulanten Arztbesuche wegen Exazerbationen erhoben haben, ließen sich aufgrund unterschiedlicher Effektmaße nicht meta-analytisch

zusammenführen. Daher war auch kein Interaktionstest bezüglich des verwendeten Inhalatortyps möglich. Zwei dieser Studien mit etwa 2800 Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Die gemeinsame Auswertung der beiden Studien 205.254 und 205.255 mit zusammen etwa 1300 Patienten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen die Bewertungen der anderen Endpunkte zur Häufigkeit der Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Tiotropium vs. Placebo: Gesamtaussage zu den Endpunkten zur Häufigkeit von Exazerbationen und zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Aus den Meta-Analysen der Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo ergab sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium. Das Ergebnis der 4-Jahresstudie UPLIFT ergab einen Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen. Das Ergebnis aus den Langzeitstudien stützt damit insgesamt die Bewertung der Ergebnisse aus den Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr. Die entsprechenden Ergebnisse aus Studien, die Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen erhoben, unterstützen diese Bewertungen ebenfalls.

Zusammenfassend ergibt sich daraus ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Häufigkeit von Exazerbationen

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol mit einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird, hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: Häufigkeit von Exazerbationen

Hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen zeigte sich in der Studie Fang 2008 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Salmeterol und Fluticason vs. einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird, hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium vs. Formoterol: Häufigkeit von Exazerbationen

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Formoterol hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

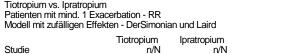
Tiotropium vs. Indacaterol: Häufigkeit von Exazerbationen

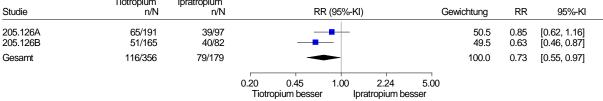
Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und der Zahl der Exazerbationen zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium vs. Ipratropium: Häufigkeit von Exazerbationen

Abbildung 29 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium (Applikation durch HandiHaler) zum Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation. Da unter Verwendung des Odds Ratios als Effektmaß eine bedeutsame Heterogenität auftrat (p = 0.195, siehe Abbildung 74 in Anhang E), wurde in diesem Fall das relative Risiko als Effektmaß gewählt. Hier trat keine bedeutsame Heterogenität auf (p > 0.2).

Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium.





Heterogenität: Q=1.62, df=1, p=0.203, l²=38.3% Gesamteffekt: Z Score=-2.14, p=0.032, Tau=0.127

Abbildung 29: Patienten mit mindestens einer Exazerbation – RR, Tiotropium vs. Ipratropium KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Die gemeinsame Auswertung der Zahl der Exazerbationen bei den Studien 205.126A und 205.126B zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Test) für den Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit Ipratropium zugunsten von Tiotropium. Daher ergibt sich zusammenfassend ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 12 Monate).

Tiotropium vs. Salmeterol: Häufigkeit von Exazerbationen und Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in 3 Studien erhoben, die Tiotropium mit Salmeterol verglichen. Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen lagen für eine entsprechende Studie vor und wurden ebenfalls zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen genutzt.

Patienten mit mindestens einer Exazerbation

Abbildung 30 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Daher ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation.



Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137 205.389 (POET)	71/209 59/193 1277/3707	78/213 64/192 1414/3669		5.1 4.4 90.5	0.89 0.88 0.84	[0.60, 1.33] [0.57, 1.35] [0.76, 0.92]
Gesamt	1407/4109	1556/4074	-	100.0	0.84	[0.77, 0.92]
			0.50 0.71 1.00 1.41 2 Tiotropium besser Salmeterol besser	.00		

Heterogenität: Q=0.13, df=2, p=0.939, l^2 =0% Gesamteffekt: Z Score=-3.72, p<0.001, Tau=0

Abbildung 30: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zahl der Exazerbationen

Zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen lagen beim Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol aus den 3 Studien verschiedene Auswertungen vor, die sich nicht in eine Meta-Analyse zusammenführen ließen.

Die Studie POET zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium. In den beiden Studien 205.130 und 205.137 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, die Effektschätzer zeigten aber jeweils numerisch in Richtung eines Unterschieds zugunsten Tiotropium. Da die Ergebnisse der Studie POET auf rund 10-mal so vielen Patienten basierten wie die der beiden anderen Studien (7376 vs. 807), stellten die beiden Studien 205.130 und 205.137 das Ergebnis der POET-Studie nicht infrage. Da sich die Bewertung im Wesentlichen auf nur eine Studie mit endpunktbezogen niedrigem

Verzerrungspotenzial stützt, ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen.

Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Für die beiden Studienendpunkte Patienten mit mindestens einem ungeplanten ambulanten Arztbesuch wegen Exazerbationen und Zahl der ungeplanten ambulanten Arztbesuche wegen Exazerbationen wurden zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol in der Studie POET die Ergebnisse nur stratifiziert nach der Fachrichtung der behandelnden Ärzte berichtet. Diese Ergebnisse ließen aufgrund widersprüchlicher Effekte keine Gesamtaussage zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen zu. Insgesamt lieferte die Betrachtung der Untersuchungen zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen deshalb keine zusätzlichen Erkenntnisse zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium vs. Salmeterol: Gesamtaussage zu den Endpunkten zur Häufigkeit von Exazerbationen und zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Aus den Ergebnissen zu den Endpunkten Patienten mit mindestens einer Exazerbation und Zahl der Exazerbationen ergab sich ein Beleg für beziehungsweise ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol. Die widersprüchlichen Ergebnisse einer Studie zu den Endpunkten zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen lieferten keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6-12 Monate). Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von $100 \,\mu g/Tag$ (siehe Diskussion, Abschnitt 6.2.2).

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen und zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in 24 Studien erhoben und berichtet. In 5 dieser Studien wurde zusätzlich die Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen untersucht, was als zusätzliche Information zur Bewertung der Häufigkeit von Exazerbationen genutzt wurde.

Die Ergebnisse von Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigten zum Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation beim Vergleich Tiotropium vs. Placebo in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Hinsichtlich des Endpunktes Zahl der Exazerbationen/Jahr waren die Ergebnisse heterogen, alle 6 Studien dieser Meta-Analyse zeigten aber einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Die Ergebnisse weiterer Studien, die aufgrund differierender Auswertetechniken nicht in diese Meta-Analyse einzuschließen waren, wiesen in die gleiche Richtung. In keiner

der Auswertungen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. In der 4-Jahresstudie UPLIFT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen. Die Ergebnisse aus den 4 placebokontrollierten Studien (Dauer 6 bis 12 Monate), die zusätzlich die Zahl der ungeplanten ambulanten Arztbesuche wegen Exazerbationen untersuchten, wiesen in die gleiche Richtung, unterstützten also diese Bewertung.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten zum Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation beim Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium und vs. Salmeterol einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Dieses Ergebnis wurde durch die Ergebnisse der Studien zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen unterstützt. Die Ergebnisse einer Studie zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol hinsichtlich der Endpunkte Patienten mit mindestens einem ungeplanten ambulanten Arztbesuch wegen Exazerbationen und Zahl der ungeplanten ambulanten Arztbesuche wegen Exazerbationen ließen für unterschiedliche Kategorien von Ärzten widersprüchliche Effekte erkennen, lieferten also keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Daher ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium und gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von $100~\mu g/Tag$) hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Bei allen weiteren untersuchten Vergleichen zur Häufigkeit von Exazerbationen, nämlich

- Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol,
- Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason,
- Tiotropium vs. Formoterol und
- Tiotropium vs. Indacaterol,

zeigte sich in den vorliegenden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich bei diesen Vergleichen kein Beleg für einen Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

5.3.2.2 Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Insgesamt 20 der 25 eingeschlossenen Studien berichteten das Auftreten von Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten. In den Studien 205.117 und 205.128 war dieser Endpunkt ebenfalls geplant, berichtet wurden aber nur Ergebnisse zu allen Krankenhausaufenthalten, unabhängig vom Anlass.

Die Bedingung des Krankenhausaufenthalts wurde in den eingeschlossenen Studien als Definition einer schweren Exazerbation genutzt (siehe Tabelle 95 in Anhang F). Die in

diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse stellen also eine Bewertung der Häufigkeit schwerer Exazerbationen dar.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bezogen auf die Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen ist Tabelle 29 zu entnehmen. Für 4 der 20 bewerteten Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor, und zwar aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips beziehungsweise fehlender Verblindung.

Tabelle 29: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo							
205.117	niedrig	Ke	eine Bewertung,	es lagen keine	e Daten vor.			
205.128	niedrig	Ke	eine Bewertung,	es lagen keine	e Daten vor.			
205.214 (MISTRAL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch		
205.247	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch		
205.256 (Tiphon)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
205.259 (SAFE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
205.266	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
205.270	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
205.365	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- La	angzeitstudie						
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
Tiotropium (Respimat) v	Tiotropium (Respimat) vs. Placebo							
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswertung) ^c	niedrig	ja	ja ^c	ja	ja	niedrig		
205.372	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo								
FOR258F2402	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	hoch		

Tabelle 29: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie Tiotropium (HandiHal	Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt	
	ei) vs. iliuacatei o	1 vs. 1 lacebo					
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^e	ja	ja	ja	hoch	
Tiotropium (HandiHal	er) vs. Salmeterol	vs. Placebo					
205.130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
205.137	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
Tiotropium (HandiHal	er) vs. Salmeterol						
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium							
205.126A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
205.126B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
T	1.1 1 337 . 1:						

a: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen und die Zahl von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen wurden als für die Darstellung der Häufigkeit schwerer Exazerbationen relevante Größen bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 dargestellt. In 17 der 20 Studien mit auswertbaren Daten wurden beide Auswertungen durchgeführt.

Für die Studien 205.254 und 205.255 standen zu Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen lediglich gepoolte Auswertungen aus dem vom Hersteller zur Verfügung gestellten gemeinsamen Studienbericht zur Verfügung. Da die gemeinsame Analyse der Daten zu Exazerbationen vorab geplant war, wurden die Daten in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Für die Studien 205.126A und 205.126B stand zusätzlich die gemeinsame Auswertung der Daten beider Studien zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen inklusive eines gemeinsamen p-Werts aus dem Wilcoxon-Test zur Verfügung [78]. Da die beiden Studien den gesamten zur Verfügung stehenden Studienpool zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium darstellen und sich 2 p-Werte aus dem nicht parametrischen

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

c: Für diesen Endpunkt wurde eine gemeinsame Analyse der Studien 205.254 und 205.255 a-priori geplant.

d: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

e: Tiotropium-Arm unverblindet.

Wilcoxon-Test aus biometrischer Sicht ohne Kenntnis der patientenindividuellen Daten nur ungenau poolen lassen, wurde entgegen der sonstigen Methodik in diesem Fall auf diesen gemeinsamen p-Wert zurückgegriffen.

Tabelle 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Studie	N ^a	Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen		Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
Tiotropium (Har	ndiHaler) vs. Placebo			
205.117					
Tiotropium	279	n. g. ^b	n. g. ^b	n. g. ^b	n.g.b
Placebo	191	n. g.		n.g.	
205.128					
Tiotropium	271	n. g. ^b	n. g. ^b	n. g. ^b	n.g. ^b
Placebo	180	n. g. ^b		n. g. ^b	
205.214 (MISTRA	AL)			Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert (SD)	
Tiotropium	497	28 (5,6)	-0,9 % (0,599)	0,0003 (0,0018)	0,753
Placebo	506	33 (6,5)		0,0004 (0,0031)	
205.230 (Tiotropi	um Reha	abilitation Study)		Ereignisse pro Gruppe	
Tiotropium	55	3 (5,5)	n. g. (> 0,999)	3	n.g.
Placebo	53	3 (5,7)		3	
205.247				Ereignisse pro Gruppe	
Tiotropium	103	$2(1,9)^{c}$	n. g. (0,167) ^d	2	n. g.
Placebo	106	$6(5,7)^{c}$		6	
205.256 (TIPHON	<u>, </u>			Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert (SD)	
Tiotropium	266	13 (4,9)	-1,4 (0,580)	0,0003 (0,002)	0,468
Placebo	288	18 (6,3)		0,001 (0,009)	

Tabelle 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie Intervention	N^a	Krankenha	nit mindestens einem nusaufenthalt wegen nzerbationen	Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen		
		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert	
205.259 (SAFE)			RD [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	RR (p-Wert)	
Tiotropium	608	51 (8,4)	-0,2 [-4,0; 3,6] (>0,999)	0,13	0,88 (0,557)	
Placebo	305	25 (8,2)	RD [95 %-KI] (p-Wert)	0,15		
Tiotropium	608	61 (10,0) ^e	-1,2 [-5,2; 2,8] (0,635)			
Placebo	305	$27(8,9)^e$				
205.266			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	RR (p-Wert)	
Tiotropium	914	n. g. (7,0)	0,72 [0,51; 1,01] (0,056)	0,18	0,70 (0,013)	
Placebo	915	n. g. (9,5)		0,25		
205.270				Ereignisse pro Gruppe		
Tiotropium	69	2	n. g. (0,657)	2	n. g.	
Placebo	73	3		3		
205.365						
Tiotropium	238	$\theta\left(0\right)^{c}$	n. g.	n. g.	n. g.	
Placebo	219	4 (1,8) ^c		n. g.		

Tabelle 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (Fortsetzung)

$\begin{matrix} N^a \\ \\ Studie \\ \\ Intervention \end{matrix}$		Krankenha	nit mindestens einem nusaufenthalt wegen nzerbationen	Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen		
		Anzahl (%) Gruppendifferenz (p-Wert)		Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert	
Tiotropium (Hand	iHaler) vs. Placebo- La	nngzeitstudie			
205.235 (UPLIFT)				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SE)	RR [95 %-KI] (p-Wert)	
Tiotropium	2986	759 (25,4)	n. g. (0,177)	0,15 (0,01)	0,94 [0,82; 1,07] (0,34)	
Placebo	3006	811 (27,0)		0,16 (0,01)		
205.368 (EXACTT)		OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre [95 %-KI]	RR [95 %-KI] (p-Wert)	
Tiotropium	260	26 (10,0)	0,75 [0,40; 1,42] (0,375)	0,10 [0,07; 0,16]	1,33 [0,70; 2,51] (0,379)	
Placebo	259	24 (9,3)		0,08 [0,05; 0,13]		
Tiotropium (Respi	mat) v	s. Placebo				
205.254 / 205.255 (gemeinsame Ausw	ertung)	f	OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SD)		
Tiotropium	670	39 (5,8)	0,91 [0,58; 1,43] (0,679)	0,12 (0,80)	0,477	
Placebo	653	44 (6,7)		0,20 (1,22)		
205.372			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert [KI]	RR [95 %-KI] (p-Wert)	
Tiotropium	1939	161 (8,3)	0,82 <i>[0,66; 1,02]</i> (0,073)	0,12 [0,11; 0,14]	0,81 [0,70; 0,93] 0,004	
Placebo	1953	198 (10,1)		0,15 [0,14; 0,17]		

Tabelle 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie	N^a	Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen		Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
Tiotropium (Har	ndiHaler) vs. Formotero	l vs. Tiotropium / Formot	erol vs. Placebo	
FOR258F2402					
Tiotropium	221	5 (2,3)	Tio vs. P n. g. (0,529)	n. g.	n.g.
Tiotropium / Formoterol	207	3 (1,4)	Tio / For vs. For n. g. (0,309)	n. g.	n. g.
Formoterol	210	1 (0,5)	Tio vs. For n. g. (0,098)	n. g.	
Placebo	209	3 (1,4)		n. g.	
Tiotropium (Har	ıdiHaler) vs. Indacatero	ol vs. Placebo		
CQAB149B2335	s (INHA)	NCE)			
Tiotropium	415	7 (1,7)	n.g.	n. g.	
Indacaterol 150 µg	416	10 (2,4)	Tio vs. Ind n. g. (0,483) ^d	n. g.	n. g.
Indacaterol 300 µg	416	7 (1,7)	Tio vs. Ind n. g. (> 0,999) ^d	n. g.	n. g.
Placebo	418	11 (2,6)		n.g.	
Tiotropium (Har	ndiHaler) vs. Salmeterol	vs. Placebo		
205.130				Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert	
Tiotropium	209	7 (3,3)	Tio vs. P -3 % (0,264)	0,0003	Tio vs. P 0,144
Salmeterol	213	10 (4,7)	Tio vs. Sa-1 % (0,520) l	0,0026	Tio vs. Sal 0,486
Placebo	201	13 (6,5)		0,0006	
205.137				Ereignisse pro Patient / Expositionstag Mittelwert	
Tiotropium	193	7 (3,6)	Tio vs. P 0 (0,920)	0,0005	Tio vs. P 0,937
Salmeterol	192	10 (5,2)	Tio vs. Sal -2 (0,455)	0,0009	Tio vs. Sal 0,481
Placebo	199	8 (4,0)		0,0011	

Tabelle 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie	N ^a	Krankenha	it mindestens einem usaufenthalt wegen zerbationen	Zahl der Krankenhausaufentha wegen Exazerbationen	
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
Tiotropium (Han	diHaler) vs. Salmeterol			
205.389 (POET)			RR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre [95 %-KI]	RR [95 %-KI] (p-Wert)
Tiotropium	3707	262 (7,1)	0,77 [0,66; 0,89] (< 0,001)	0,09 [0,09; 0,10]	0,73 [0,66; 0,82] (< 0,001)
Salmeterol	3669	336 (9,2)		0,13 [0,12; 0,14]	
Tiotropium (Han	diHaler) vs. Ipratropiun	n		
205.126A				Mittelwert der Gruppe / Summe Expositionsjahre × 100	
Tiotropium	191	n. g. (5)	-3 (0,316)	8	0,402
Ipratropium	97	n. g. (8)		10	
205.126B				Mittelwert der Gruppe / Summe Expositionsjahre × 100	
Tiotropium	165	n. g. (7)	-5 (0,237)	9	0,171
Ipratropium	82	n. g. (12)		18	
205.126A / 205.126	6B (geme	einsame Auswert	ung) ^g		
Tiotropium	n.g.				0,08
Ipratropium	n.g.				

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Geplanter Endpunkt, berichtet wurden aber alle Krankenhausaufenthalte, d. h. jeglicher Ursache.
- c: Prozentwert selbst berechnet.
- d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).
- e: Auswertung inklusive Aufenthalten in Notaufnahmen von mehr als 24 h.
- f: Für diesen Endpunkt wurde a-priori eine gemeinsame Analyse geplant.
- g: Für diesen Endpunkt wurde aus biometrischen Gründen eine gemeinsame Analyse der Studien 205.126A und 205.126 aus [78] zur Bewertung des Ergebnisses dieses Studienpools verwendet.

For: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; OR: Odds Ratio; P: Placebo; RD:

Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Sal: Salmeterol, Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; SD:

Standardabweichung; Tio: Tiotropium; Tio / For: Tiotropium / Formoterol; vs.: versus

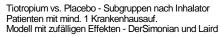
Tiotropium vs. Placebo: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo lagen Daten zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen aus 15 Studien einer Dauer von 6 bis 12 Monaten und aus 2 Langzeitstudien vor. Aus den Studien 205.117 und 205.128 standen keine verwertbaren Daten zur Verfügung.

Abbildung 31 zeigt die Meta-Analyse der 15 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen für die Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. In die Definition des Ereignisses Exazerbation wurden bei den Studien 205.130 und 205.137 auch Pneumonien eingeschlossen (siehe Tabelle 95 in Anhang F). Da Pneumonien differenzialdiagnostisch von COPD-Exazerbationen abzugrenzen sind [1,112], wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese beiden Studien durchgeführt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium zeigte (siehe Abbildung 75 in Anhang E). In einer alternativen Auswertung der Studie 205.259 wurden auch Aufenthalte in Notaufnahmen von mehr als 24 Stunden eingeschlossen. Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung dieser Daten ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Abbildung 76 in Anhang E).

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).



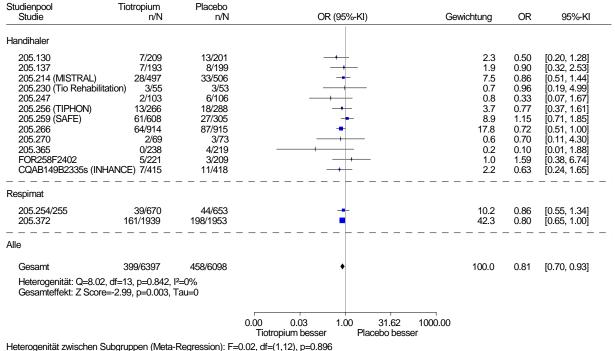


Abbildung 31: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen lagen aus 12 Studien einer Dauer von 6 bis 12 Monaten verschiedene Auswertungen vor, die sich nicht alle in einer Meta-Analyse zusammenführen ließen. Daher werden nachfolgend die entsprechenden Ergebnisse separat dargestellt und ihr Einfluss auf die Gesamtbewertung beurteilt.

Abbildung 32 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, ausgewertet als Ereignisse pro Patient pro Jahr Expositionszeit, für die Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium.

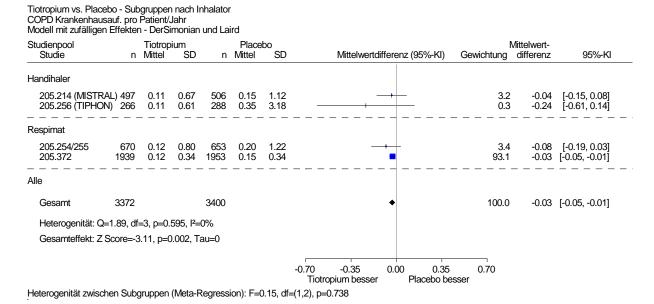


Abbildung 32: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr, Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 33 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, ausgewertet mittels Poisson-Regression als Relatives Risiko, für die Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten (Applikation mit dem HandiHaler).

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium.

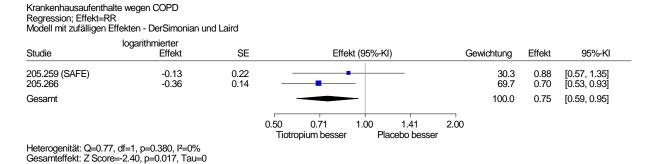


Abbildung 33: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr – RR: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Die Ergebnisse der weiteren 5 Studien, die Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit Placebo verglichen (205.130, 205.137, 205.230, 205.247, 205.270), ließen sich aufgrund unterschiedlicher Effektmaße nicht weiter in einer Meta-Analyse zusammenführen. Eine der Studien (205.230) wies in beiden Studienarmen die gleiche Zahl von Ereignissen auf, ohne

Angaben zur statistischen Signifikanz. In den 4 weiteren Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer zeigten aber in allen Fällen numerisch in Richtung eines Unterschieds zugunsten Tiotropium. Vor diesem Hintergrund stellen diese 5 Studien mit nur ca. 1300 von über 10 000 Patienten dieses Studienpools die Ergebnisse der beiden voranstehenden Meta-Analysen (Abbildung 32 und Abbildung 33) nicht infrage.

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Weder hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen noch hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen zeigte sich in den 2 Langzeitstudien UPLIFT (4 Jahre) und EXACTT (2 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo bezüglich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen über einen Zeitraum von einem Jahr hinaus.

Zusammenfassend ergibt sich für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird, hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Tiotropium vs. Formoterol: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Formoterol hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Tiotropium vs. Indacaterol: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

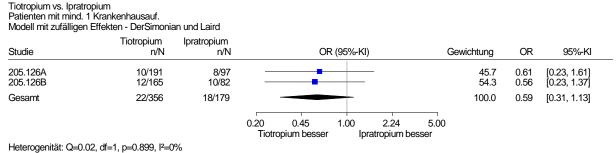
Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen und der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Tiotropium vs. Ipratropium: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Abbildung 34 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen.

Die Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.



Gesamteffekt: Z Score=-1.60, p=0.109, Tau=0

Abbildung 34: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen: Tiotropium vs. Ipratropium

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die gemeinsame Auswertung der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen zeigte bei den Studien 205.126A und 205.126B keinen statistisch signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Test) zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Ipratropium. Daher ergibt sich zusammenfassend kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Tiotropium vs. Salmeterol: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Abbildung 35 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Daher ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen.



Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137 205.389 (POET)	7/209 7/193 262/3707	10/213 10/192 336/3669		2.8 2.7 94.5	0.70 0.68 0.75	[0.26, 1.88] [0.26, 1.84] [0.64, 0.89]
Gesamt	276/4109	356/4074	•	100.0	0.75	[0.64, 0.88]
			0.20 0.45 1.00 2.24 5.1 Tiotropium besser Salmeterol besser	00		

Heterogenität: Q=0.05, df=2, p=0.974, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-3.43, p<0.001, Tau=0

Abbildung 35: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen

Exazerbationen: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen lagen beim Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol aus 3 Studien verschiedene Auswertungen vor, die sich nicht in einer Meta-Analyse zusammenführen ließen.

Die Studie POET zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium, während die Studien 205.130 und 205.137 kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigten. Die Ergebnisse der Studie POET basierten jedoch auf rund 10-mal so vielen Patienten wie die der beiden anderen Studien (7376 vs. 807). Darüber hinaus wies auch das Ergebnis der beiden Studien ohne statistisch signifikantes Ergebnis in Richtung eines numerischen Unterschiedes zugunsten Tiotropium. Daher stellen die beiden Studien 205.130 und 205.137 das Ergebnis der POET-Studie nicht infrage. Da sich die Bewertung im Wesentlichen auf nur eine Studie mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial stützt, ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zu den Endpunkten Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen und Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate). Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von $100 \, \mu g/Tag$ (siehe Diskussion, Abschnitt 6.2.2).

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Daten zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen wurden in 22 Studien erhoben und in 20 berichtet.

Die Ergebnisse der Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigten zu den Endpunkten zu Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (Patienten mit mindestens einem

Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen) für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo in den Meta-Analysen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. In keiner der Auswertungen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Die Ergebnisse einzelner Studien, die aufgrund differierender Auswertetechniken nicht in die Meta-Analysen einzuschließen waren, waren zwar statistisch nicht signifikant, wiesen aber in die gleiche Richtung.

Die beiden Studien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in diesem Bereich.

Zusammenfassend ergibt sich für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten zum Endpunkt Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen beim Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Dieses Ergebnis wurde durch die Daten zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen unterstützt. Daher ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 µg/Tag) hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Bei allen weiteren untersuchten Vergleichen, nämlich

- Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol,
- Tiotropium vs. Formoterol,
- Tiotropium vs. Indacaterol und
- Tiotropium vs. Ipratropium,

zeigte sich in den vorliegenden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

5.3.2.3 Gesamtergebnis Exazerbationen

Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in insgesamt 24 Studien erhoben, darunter auch 2 Studien mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten, die Tiotropium mit Placebo verglichen. In 20 dieser Studien standen auch Daten zum Schweregrad zur Verfügung, indem zusätzlich die Zahl der Exazerbationen dokumentiert wurde, die zu Krankenhausaufenthalten führten.

Aus den Vergleichen von Tiotropium vs. Placebo, Formoterol, Indacaterol und Salmeterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol vs. einer Formoterol-Monotherapie

sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason vs. Salmeterol und Fluticason ergeben sich folgende Bewertungen:

- ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (unabhängig vom Inhalator),
- ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (unabhängig vom Inhalator),
- jeweils ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium und gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 μg/Tag) hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Inhalator: HandiHaler) und
- ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 μg/Tag) hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Inhalator: HandiHaler).

5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In insgesamt 19 der 25 eingeschlossenen Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. In jeder dieser Studien wurde der krankheitsspezifische St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) als Messinstrument verwendet. In 5 Studien wurde zusätzlich die generische Skala Short Form 36 (SF-36) verwendet, in 1 Studie die generische Skala Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D).

5.3.3.1 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden in 3 Skalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser 3 Skalen wird ein gewichteter Gesamtscore (Total Score) ermittelt. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Beeinträchtigung an (siehe Tabelle 94 in Anhang F).

In allen 19 Studien, in denen der SGRQ erhoben wurde, wurde jeweils der mittlere SGRQ-Score zu Studienende bzw. die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn verglichen. In 13 der 19 Studien wurden zusätzlich Responderanalysen durchgeführt, in denen die Anteile der Patienten in den Behandlungsgruppen berechnet wurden, bei denen sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Studienende relevant verbessert hat. Als Responsekriterium wurde in allen Studien eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte angenommen. Die Analysen wurden in die Bewertung eingeschlossen, da es sich um einen validierten Wert handelt [113]. Darüber hinaus wurde in der Studie UPLIFT der zeitliche Verlauf des SGRQ untersucht.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts SGRQ ist Tabelle 31 zu entnehmen. Für 16 der 19 Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor, in erster Linie aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SGRQ

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHa	, ,	00	, ,			
205.117	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
205.128	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.247	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.256 (TIPHON)	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.259 (SAFE)	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHa Tiotropium / Salmete						
Fang 2008	hoch ^c	nein ^d	nein ^b	neine	ja	hoch
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. Placeb	oo- Langzei	tstudie			
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	nein: Score, Responder ^f zeitliche Veränderung Score ^b	ja	ja	hoch
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	nein: Score ^b Responder ^f	ja	ja	hoch
Tiotropium (Respima	t) vs. Placebo					
205.254	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig
205.255	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
205.372	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
1205.14	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. Form	oterol vs. Ti	iotropium/Formoterol v	s. Placeb	0	
FOR258F2402	niedrig	nein ^g	nein ^b	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. Indaca	aterol vs. P	lacebo			
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^h	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SGRQ (Fortsetzung)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt			
Tiotropium (Handif	niedrig	ja	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch			
205.137	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch			
Tiotropium (Handil	Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium								
205.126A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
205.126B	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			

a: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) >5%-Punkte.

Die Ergebnisse zum mittleren SGRQ-Total Score und den 3 Subskalen finden sich in Tabelle 32. Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium. Tabelle 33 listet die Ergebnisse zur Veränderung des SGRQ-Total Score im zeitlichen Verlauf aus der Studie UPLIFT. Die entsprechenden Ergebnisse der Responderanalysen sind in Tabelle 34 dargestellt.

In Tabelle 32 und Tabelle 33 sind jeweils der Vollständigkeit halber die Ergebnisse zu SGRQ-Subskalen dargestellt, die Bewertung der Ergebnisse stützt sich aber nur auf den SGRQ-Total Score.

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

c: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Zuteilungsverdeckung unklar.

d: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung.

e: Trotz ITT-Definition in der Methodik wurden nur die PP-Analysen berichtet.

f: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.

g: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

h: Tiotropium-Arm unverblindet.

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler	r) vs. Place	ebo				
205.117						
Total Score						
Tiotropium	265	47,5 (1,0) ^c	45,3 (0,7)	n. g.	-3,44 [-5,63; -1,26]; 0,002	
Placebo	171	49,7 (1,3) ^c	48,8 (0,9)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	268	<i>59,0 (1,2)^c</i>	55,3 (1,0)	n. g.	-3,57 [-6,65; -0,50]; 0,023	
Placebo	174	$60,5 (1,7)^c$	58,8 (1,3)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	265	<i>63,8 (1,2)^c</i>	62,3 (0,9)	n. g.	-3,64 [-6,34; -0,93]; 0,009	
Placebo	171	66,4 (1,5) ^c	65,9 (1,1)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	265	$34,5(1,1)^c$	32,1 (0,9)	n. g.	-3,67 [-6,29; -1,04]; 0,006	
Placebo	171	<i>36,3 (1,3)^c</i>	35,8 (1,1)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.128						
Total Score						
Tiotropium	251	45,7 (1,0) ^c	41,6 (0,8)	n. g.	-4,08 [-6,41; -1,75]; < 0,001	
Placebo	153	$43,9(1,2)^c$	45,7 (1,0)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	252	58,4 (1,3) ^c	54,0 (1,2)	n. g.	-2,51 [-6,10; 1,08]; 0,170	
Placebo	154	<i>57,9 (1,7)^c</i>	56,5 (1,5)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	251	63,5 (1,2) ^c	58,2 (1,0)	n. g.	-3,73 [-6,78; -069]; 0,016	
Placebo	153	61,4 (1,5) ^c	61,9 (1,3)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	251	31,5 (1,1) ^c	28,3 (0,8)	n. g.	-4,58 [-7,11; -2,04]; < 0,001	
Placebo	153	29,4 (1,4) ^c	32,9 (1,0)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.230 (Tiotropium Reha	bilitation S	Study)				
Total Score						
Tiotropium	49	50,4 (15,4)	42,5 (1,7)	n. g.	-4,44 [-8,98; 0,10]; 0,055	
Placebo	47	46,6 (16,1)	46,9 (1,8)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	49	54,1 (3,1) ^c	40,3 (3,1)	n. g.	-11,1 [-19,5; -2,70]; 0,010	
Placebo	47	$47,3(3,5)^{c}$	51,4 (3,3)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	49	71,5 (2,8) ^c	66,3 (2,1)	n. g.	-1,71 [-7,34; 3,91]; 0,547	
Placebo	47	69,6 (2,3) ^c	68,0 (2,2)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	49	37,3 (2,3)	29,6 (1,8)	n. g.	-3,80 [-8,78; 1,18]; 0,133	
Placebo	47	33,1 (2,7)	33,4 (1,9)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.247						
Total Score						
Tiotropium	103	38,3 (18,4)	31,8 (1,4)	-7,33 (n. g.)	-1,37 [-5,13; 2,40]; 0,475	
Placebo	104	39,9 (19,5)	33,1 (1,4)	-5,96 (n. g.)		
Subskala Symptome						
Tiotropium	103	39,0 (20,4)	31,3 (1,8)	n. g.	0 [-4,94; 4,94]; > 0,999	
Placebo	104	43,0 (23,3)	31,3 (1,8)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	103	52,4 (23,5)	47,0 (1,6)	n. g.	-0,03 [-4,47; 4,42]; 0,991	
Placebo	104	53,7 (21,9)	47,1 (1,6)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	103	30,0 (19,5)	22,9 (1,5)	n. g.	-2,96 [-6,99; 1,07]; 0,149	
Placebo	104	31,0 (20,8)	25,9 (1,5)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.256 (TIPHON)						
Total Score						
Tiotropium	247	45,8 (17,7)	n. g.	-8,5 (0,9)	-4,19 [-6,68; -1,69]; 0,001	
Placebo	245	49,0 (18,4)	n.g.	-4,3 (0,9)		
Subskala Symptome						
Tiotropium	258	49,4 (21,8)	n. g.	-13,0 (1,3)	-8,19 [-11,73; -4,66]; < 0,001	
Placebo	258	51,2 (22,6)	n.g.	-4,8 (1,3)		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	247	60,5 (20,8)	n. g.	-7,4 (1,0)	-3,91 [-6,76; -1,06]; 0,007	
Placebo	245	62,7 (20,7)	n.g.	-3,5 (1,0)		
Subskala Belastung						
Tiotropium	247	36,0 (19,3)	n. g.	-7,8 (1,0)	-3,61 [-6,42; -0,81]; 0,012	
Placebo	245	40,3 (20,3)	n.g.	-4,2 (1,0)		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.259 (SAFE)						
Total Score						
Tiotropium	501	45,9 (17,0)	40,9 (0,6)	n. g.	-2,8 [-4,7; -0,9]; 0,005	
Placebo	233	47,6 (17,0)	43,7 (0,8)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	502	50,6 (22,1)	44,4 (0,9)	n. g.	-4,9 [-8,0; -1,9]; 0,002	
Placebo	234	51,3 (23,2)	49,3 (1,3)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	501	64,5 (20,1)	60,5 (0,7)	n. g.	-1,9 [-4,3; 0,5]; 0,119	
Placebo	233	66,2 (17,9)	62,4 (1,0)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	501	33,7 (18,4)	28,5 (0,6)	n. g.	-2,8 [-4,9; -0,7]; 0,009	
Placebo	233	36,0 (19,3)	31,3 (0,9)	n. g.		

Unbehandelt

Tiotropiumbromid bei COPD

 $45(10)^{e}$

29

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

 $44,9^{f}(0,4)^{e}$

25.10.2011

 N^a Mittelwert bei Änderung im Mittelwert bei **Gruppenunterschied Test Gruppenunterschied Test** Studie Studienbeginn Studienende Vergleich zu minus Placebo minus Aktivkontrolle (SD) $(SE)^b$ Studienbeginn Differenz [KI]; p-Wert Differenz [KI]; p-Wert Subskala Mittelwert Intervention $(SE)^b$ Tiotropium vs. keine Behandlung Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason Fang 2008 **Total Score** $41,2^{f}(2,4)^{e}$ 32 $45(10)^{e}$ n. g. vs. unbehandelt Tiotropium n.g. $38,4^{f}(2,5)^{e}$ p < 0,01 vs. Sal / Flu Tiotropium + Sal / Flu 33 $45(10)^{e}$ n.g. $42.9^{\rm f}(2.6)^{\rm e}$ Sal / Flu 32 $46(11)^{e}$ n.g.

n.g.

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Place	bo- Langzeitstudie	9			
205.235 (UPLIFT)						
Total Score						
Tiotropium	1807	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	
Placebo	1581	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g		
Subskala Symptome						
Tiotropium	1823	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	
Placebo	1603	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	1807	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	
Placebo	1581	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g		
Subskala Belastung						
Tiotropium	1807	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g	
Placebo	1581	n. g. ^g	n. g. ^g	n. g. ^g		

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

25.10.2011

Studie Subskala Intervention	\mathbf{N}^{a}	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.368 (EXACTT)						
Total Score						
Tiotropium	220	n. g.	40,5 (1,1)	n. g.	-4,03 [-6,97; -1,10]; 0,007	
Placebo	216	n. g.	44,5 (1,1)	n.g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	220	n. g.	45,5 (1,6)	n. g.	-8,94 [-13,37; -4,52]; < 0,001	
Placebo	216	n. g.	54,4 (1,7)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	220	n. g.	54,6 (1,3)	n. g.	-2,33 [-5,91; 1,26]; 0,203	
Placebo	216	n. g.	56,9 (1,4)	n.g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	220	n. g.	30,4 (1,2)	n. g.	-3,58 [-6,84; -0,32]; 0,031	
Placebo	216	n. g.	34,0 (1,3)	n.g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (Respimat)	vs. Placebo					
205.254						
Total Score						
Tiotropium	318	45,4 (16,6)	39,6 (0,7)	n. g.	-3,27 [-5,22; -1,32]; 0,001	
Placebo	275	45,3 (17,9)	42,9 (0,7)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	318	53,0 (22,7)	42,3 (1,1)	n. g.	-5,51 [-8,59; -2,44]; < 0,001	
Placebo	275	52,0 (24,3)	47,8 (1,1)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	318	60,0 (19,7)	56,3 (0,8)	n. g.	-2,31[-4,69; 0,07]; 0,057	
Placebo	275	60,0 (20,5)	58,6 (0,9)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	318	34,4 (18,4)	29,4 (0,7)	n. g.	-3,05 [-5,20; -0,90]; 0,005	
Placebo	275	34,7 (19,1)	32,5 (0,8)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.255						
Total Score						
Tiotropium	310	44,2 (16,7)	39,8 (0,7)	n. g.	-3,71 [-5,78; -1,65]; < 0,001	
Placebo	276	46,0 (16,1)	43,5 (0,7)	n.g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	310	51,2 (22,4)	40,7 (1,1)	n. g.	-7,57 [-10,77; -4,36]; < 0,001	
Placebo	276	50,3 (21,7)	48,2 (1,2)	n.g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	310	59,8 (19,6)	58,5 (0,9)	n. g.	-2,39 [-4,97; 0,19]; 0,069	
Placebo	276	62,4 (18,0)	60,9 (1,0)	n.g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	310	33,0 (18,6)	28,9 (0,8)	n. g.	-3,38 [-5,63; -1,13]; 0,003	
Placebo	276	35,2 (18,1)	32,2 (0,8)	n.g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.372						
Total Score						
Tiotropium	1690	42,9 (0,3) ^c	38,9 (0,4)	-4,7 (0,4)	-2,9 [-3,86; -2,02]; < 0,001	
Placebo	1668	$44,1 (0,3)^c$	41,8 (0,4)	-1,8 (0,4)		
Subskala Symptome						
Tiotropium	1704	46,4 (0,4) ^c	40,1 (0,5)	-7,3 (0,5)	-4,0 [-5,3; -2,6]; < 0,001	
Placebo	1688	$48,2 (0,4)^c$	44,0 (0,5)	-3,3 (0,5)		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	1690	58,0 (0,4) ^c	55,2 (0,5)	-3,2 (0,5)	-2,97 [-4,10; -1,84]; < 0,001	
Placebo	1668	<i>58,6</i> (0,4) ^c	58,2 (0,5)	-0,2 (0,5)		
Subskala Belastung						
Tiotropium	1690	33,2 (0,3) ^c	29,0 (0,4)	-4,9 (0,4)	-2,84 [-3,85; -1,82]; < 0,001	
Placebo	1668	$34,4 (0,4)^c$	31,9 (0,4)	-2,0 (0,4)		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	\mathbf{N}^{a}	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
1205.14						
Total Score						
Tiotropium	419	43,1 (17,8)	39,5 (0,6)	n. g.	-3,45 [-5,08; -1,82];< 0,001	
Placebo	411	43,2 (18,1)	43,0 (0,6)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	419	51,7 (23,6)	45,0 (1,0)	n. g.	-5,04 [-7,59; -2,48]; < 0,001	
Placebo	411	51,4 (24,7)	50,1 (1,0)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	419	56,8 (19,9)	54,1 (0,8)	n. g.	-2,30 [-4,36; -0,23]; 0,029	
Placebo	411	57,0 (20,4)	56,3 (0,8)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	419	32,5 (19,5)	29,6 (0,7)	n. g.	-3,63 [-5,42; -1,84]; < 0,001	
Placebo	411	32,7 (19,3)	33,2 (0,7)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	\mathbf{N}^{a}	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Form	noterol vs. Tiotropi	um / Formoterol	vs. Placebo		
FOR258F2402						
Total Score						
Tiotropium	180	44,0 (17,5)	39,2 (1,0)	n. g.	$-1,9 [-4,4; 0,6]^d; 0,143$	1,0 [-1,6; 3,5] ^d ; 0,450 vs. For
Tiotropium/Formoterol	170	44,7 (17,0)	38,1 (1,1)	n.g.	$-0.1 [-2.6; 2.5]^d$; 0.953 vs. For	
Formoterol	176	45,7 (18,5)	38,2 (1,0)	n. g.		
Placebo	177	45,6 (17,9)	41,1 (1,0)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	192	58,2 (23,2)	47,9 (1,6)	n. g.	-5 [-9; -1] ^d ; 0,014	1,1 [-2,8; 5,1] ^d ; 0,574 vs. For
Tiotropium/Formoterol	178	60,0 (22,0)	45,0 (1,7)	n.g.	$-1.7 [-5.8; 2.3]^d$; 0.400 vs. For	
Formoterol	188	59,8 (23,0)	46,8 (1,6)	n. g.		
Placebo	187	60,8 (22,9)	52,9 (1,6)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	185	56,4 (21,2)	51,8 (1,3)	n. g.	-1,4 [-4,5; 1,8] ^d ; 0,391	0,6 [-2,5; 3,7] ^d ; 0,716 vs. For
Tiotropium/Formoterol	174	56,9 (18,5)	51,5 (1,3)	n.g.	$0.3 [-2.9; 3.5]^d$; 0.850 vs. For	
Formoterol	178	57,7 (20,9)	51,2 (1,3)	n. g.		
Placebo	181	58,3 (19,4)	53,2 (1,3)	n.g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Subskala Belastung						
Tiotropium	186	32,2 (18,7)	29,2 (1,1)	n. g.	-1,2 [-3,9; 1,5] ^d ; 0,370	1,4 [-1,3; 4,2] ^d ; 0,296 vs. For
Tiotropium/Formoterol	175	32,9 (19,5)	28,1 (1,1)	n. g.	$0,4 [-2,3; 3,2]^d$; $0,755$ vs. For	
Formoterol	181	34,2 (19,9)	27,7 (1,1)	n. g.		
Placebo	181	33,9 (20,3)	30,4 (1,1)	n. g.		
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Inda	caterol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHAN	CE)					
Total Score						
Tiotropium	357	44,6 (18,3)	39,4 (0,8)	n. g.	-1,0 [-2,8; 0,8]; 0,277	
Indacaterol 150 µg	346	44,9 (19,3)	37,1 (0,8)	n. g.		2,3 [0,6; 4,1]; 0,010
Indacaterol 300 µg	360	44,5 (18,6)	38,0 (0,8)	n. g.		1,4 [-0,3; 3,2]; 0,107
Placebo	319	45,0 (17,2)	40,4 (0,8)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	358	56,3 (24,2)	47,8 (1,1)	n. g.	-1,3 [-4,0; 1,5]; 0,361	
Indacaterol 150 µg	349	56,6 (23,7)	45,0 (1,2)	n. g.		2,8 [0,1; 5,4]; 0,043 ^h
Indacaterol 300 µg	362	56,3 (23,2)	44,7 (1,1)	n. g.		<i>3,0 [0,4; 5,7]; 0,024</i> ^h
Placebo	322	55,6 (23,4)	49,0 (1,2)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Subskala Aktivität						
Tiotropium	359	60,3 (21,5)	54,5 (1,0)	n. g.	-2,2 [-4,5; 0,1]; 0,060	
Indacaterol 150 µg	348	59,8 (22,7)	51,8 (1,0)	n. g.		2,7 [0,4; 4,9]; 0,020 ^h
Indacaterol 300 µg	361	59,4 (21,6)	53,6 (1,0)	n. g.		0,9 [-1,3; 3,1]; 0,438
Placebo	320	61,3 (21,2)	56,7 (1,0)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	358	31,8 (19,5)	27,6 (0,8)	n. g.	-0,2 [-2,2; 1,8]; 0,840	
Indacaterol 150 µg	347	32,6 (20,1)	25,5 (0,8)	n. g.		2,1 [0,2; 4,0]; 0,030 ^h
Indacaterol 300 µg	362	32,1 (19,2)	26,3 (0,8)	n. g.		1,3 [-0,6; 3,2]; 0,173
Placebo	320	32,2 (17,8)	27,8 (0,9)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler	r) vs. Salm	eterol vs. Placebo				
205.130						
Total Score						
Tiotropium	186	45,2 (1,2) ^c	40,3 (0,9)	n. g.	-2,71 [-5,27; -0,16]; 0,037	-1,60 [-4,04; 0,84]; 0,198
Salmeterol	187	$44,7(1,2)^{c}$	41,9 (0,9)	n. g.		
Placebo	159	$46,5(1,3)^c$	43,0 (1,0)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	189	53,7 (1,6) ^c	44,1 (1,5)	n. g.	-6,94 [-11,1; -2,75]; 0,001	-1,75 [-5,74; 2,24]; 0,390
Salmeterol	189	$52,0 (1,7)^c$	45,9 (1,5)	n. g.		
Placebo	159	$52,8 (1,9)^c$	51,1 (1,6)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	186	61,1 (1,3) ^c	58,5 (1,1)	n. g.	-0,21 [-3,25; 2,83]; 0,892	0,39 [-2,51; 3,29]; 0,791
Salmeterol	187	$60,8(1,3)^{c}$	58,1 (1,1)	n. g.		
Placebo	159	$63,2 (1,5)^c$	58,7 (1,2)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	186	33,4 (1,4) ^c	28,5 (1,0)	n. g.	-2,91 [-5,66; -0,16]; 0,038	-2,87 [-5,51; -0,24]; 0,032
Salmeterol	187	$33,2 (1,3)^c$	31,4 (1,0)	n. g.		
Placebo	159	$34.8(1.4)^c$	31,4 (1,1)	n. g.		

25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
205.137						
Total Score						
Tiotropium	170	44,5 (1,3) ^c	40,5 (1,0)	n. g.	-2,82 [-5,50; -0,15]; 0,039	-1,24 [-3,92; 1,44]; 0,364
Salmeterol	167	$43,5(1,3)^c$	41,7 (1,0)	n. g.		
Placebo	167	$43,3 (1,4)^c$	43,3 (1,0)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	171	48,6 (1,7) ^c	43,8 (1,5)	n. g.	-2,04 [-6,11; 2,03]; 0,325	-0,59 [-4,66; 3,49]; 0,777
Salmeterol	170	47,8 (1,7) ^c	44,4 (1,5)	n. g.		
Placebo	169	49,0 (1,8) ^c	45,8 (1,5)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	170	60,1 (1,6) ^c	56,3 (1,1)	n. g.	-3,12 [-6,20; -0,04]; 0,047	-0,33 [-3,42; 2,75]; 0,833
Salmeterol	167	$60,3 (1,5)^c$	56,6 (1,2)	n. g.		
Placebo	167	58,4 (1,7) ^c	59,4 (1,2)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	170	34,4 (1,4) ^c	30,5 (1,1)	n. g.	-2,80 [-5,81; 0,20]; 0,068	-1,82 [-4,83; 1,20]; 0,237
Salmeterol	167	$32,5(1,5)^c$	32,4 (1,1)	n. g.		
Placebo	167	$32,9 (1,5)^c$	33,4 (1,1)	n. g.		

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

25.10.2011

Studie Subskala Intervention	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler	r) vs. Iprat	ropium				
205.126A						
Total Score						
Tiotropium	173	45,3 (1,2) ^c	42,5 (0,9)	n. g.		-1,94 [-4,76; 0,89]; 0,178
Ipratropium	87	$43.8(1.8)^{c}$	44,4 (1,3)	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	175	53,5 (1,6) ^c	47,8 (1,4)	n. g.		-2,32 [-6,81; 2,17]; 0,311
Ipratropium	89	$51,7(2,5)^c$	50,1 (2,0)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	173	57,7 (1,6) ^c	56,3 (1,1)	n. g.		-2,2 [-5,51; 1,12]; 0,193
Ipratropium	87	$57,0 (2,3)^c$	58,5 (1,5)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	173	35,7 (1,4) ^c	32,7 (1,1)	n. g.		-1,71 [-5,08; 1,67]; 0,320
Ipratropium	87	$33,8 (1,9)^c$	34,4 (1,5)	n. g.		
205.126B						
Total Score						
Tiotropium	154	45,5 (1,4) ^c	39,4 (1,1)	n. g.		-4,86 [-8,35; -1,38]; 0,006
Ipratropium	72	$42,4(2,0)^{c}$	44,3 (1,5)	n. g.		

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Subskala Symptome						
Tiotropium	154	55,0 (1,7) ^c	46,9 (1,6)	n. g.		-4,15 [-9,39; 1,10]; 0,121
Ipratropium	72	$51,2(2,5)^c$	51,0 (2,3)	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	154	57,3 (1,6) ^c	54,1 (1,3)	n. g.		-0,07 [-4,37; 4,23]; 0,975
Ipratropium	72	$58,0 (2,5)^c$	54,2 (1,9)	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	154	35,9 (1,6) ^c	29,2 (1,2)	n. g.		-7,26 [-11,3; -3,25]; < 0,001
Ipratropium	72	$30,9(2,1)^c$	36,4 (1,7)	n. g.		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

- a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
- b: Abnahme der Werte im Vergleich zu Studienbeginn: Verbesserung der Lebensqualität; die Mittelwerte sind adjustiert.
- c: Standardfehler.
- d: Adjustierte Werte.
- e: Streuungsmaß unklar, für die Bewertung wurde vom plausibleren Fall ausgegangen, dass es sich um den Standardfehler handelt.
- f: Unklar, ob diese Werte adjustiert sind.
- g: Nur Observed-Cases-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.
- h: Diskrepante Angaben in Donohue 2010 [28].

For: Formoterol; Ind: Indacaterol; KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht statistisch signifikant; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Tio: Tiotropium

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Tabelle 33: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: zeitliche Veränderung des SGRQ-Score

Studie Subskala	$\mathbf{N}^{\mathbf{a}}$	Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	Jährliche Zunahme ^b von Monat 6 bis Ende der Behandlung Mittelwert (SE)	Gruppenunterschied Tes minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Place	bo		
205.235 (UPLIFT)				
Total Score				
Tiotropium	2505	45,7 (0,3) N = 2888	1,25 (0,09)	0,04 [-0,2; 0,3]; 0,784°
Placebo	2362	46,0 (0,3) N = 2909	1,21 (0,09)	
Subskala Symptome				
Tiotropium	2512	49,9 (0,4) N = 2920	1,00 (0,13)	0,45 [0,1; 0,8]; 0,017°
Placebo	2364	50,5 (0,4) N = 2941	0,55 (0,14)	
Subskala Aktivität				
Tiotropium	2505	61,4 (0,4) N = 2888	1,40 (0,11)	-0,11 [-0,4; 0,2]; 0,472 ^c
Placebo	2362	61,6(0,4)N = 2909	1,51 (0,11)	
Subskala Belastung				
Tiotropium	2505	35,4(0,4)N = 2888	1,18 (0,10)	0 [-0,3; 0,3]; 0,989 ^c
Placebo	2362	35,7(0,4)N = 2909	1,18 (0,10)	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Zunahme im SGRQ-Score = Verschlechterung der Lebensqualität.

c: p-Wert aus Modell mit zufälligen Effekten.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Tabelle 34: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Anteil SGRQ-Responder (Reduktion des Total Score \geq 4)

Studie Intervention	N ^a	Responder Anzahl (%)	Gruppenunterschied Test vs. Placebo OR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle OR [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiH	laler) vs.	Placebo		
205.230 (Tiotropium	Rehabilita	ntion Study)		
Tiotropium	49	28 (57,1)	n. g. [n. g.]; 0,307	_
Placebo	47	21 (44,7)		
205.247				
Tiotropium	104	58 (56,3)	n. s.	-
Placebo	103	54 (51,9)		
205.256 (TIPHON)				
Tiotropium	247	146 (59,1)	1,57 [1,05; 2,35]; 0,028	_
Placebo	245	118 (48,2)		
205.259 (SAFE)				
Tiotropium	501	263 (52,5)	n. g. [n. g.]; 0,052	_
Placebo	233	103 (44,2)		
Tiotropium (HandiH	laler) vs.	Placebo- Langz	zeitstudie	
205.235 (UPLIFT)				
Tiotropium	1787	n. g. ^b	n.g. ^b	_
Placebo	1564	n. g. ^b		
205.368 (EXACTT)				
Tiotropium	176	n. g. ^b	n.g. ^b	
Placebo	151	n. g. ^b		
Tiotropium (Respim	at) vs. Pl	acebo		
205.254				
Tiotropium	318	166 (52,2)	n. g. [n. g.]; 0,005	_
Placebo	275	111 (40,4)		
205.255				
Tiotropium	310	151 (48,7)	n. g. [n. g.]; 0,067	_
Placebo	276	113 (40,9)		
205.372			Differenz:	
Tiotropium	1690	836 (49,5)	8,1 % [4,7; 11,5]; < 0,001	_
Placebo	1668	690 (41,4)		

Tabelle 34: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Anteil SGRQ-Responder (Reduktion des Total Score ≥ 4) (Fortsetzung)

Studie Intervention	N ^a	Responder Anzahl (%)	Gruppenunterschied Test vs. Placebo OR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle OR [KI]; p-Wert
1205.14				
Tiotropium	419	190 (45,3)	n. g.	-
Placebo	411	143 (34,8)		
Tiotropium (HandiHa	aler) vs.	Indacaterol vs.	Placebo	
CQAB149B2335s (INI	HANCE	(.)		
Tiotropium	357	169 (47,3)	1,15 [0,84; 1,58]; 0,380	
Indacaterol 150 µg	346	200 (57,8)		Tio vs. Ind 150 μg 0,66 [0,48; 0,90]; 0,009
Indacaterol 300 µg	360	189 (52,5)		Tio vs. Ind 300 μg 0,84 [0,62; 1,14]; 0,258
Placebo	319	146 (45,8)		
Tiotropium (HandiHa	aler) vs.	Salmeterol vs. l	Placebo	
205.130				
Tiotropium	186	95 (51)	1,61 [1,01; 2,56]; 0,046	1,61 [1,04; 2,51]; 0,034
Salmeterol	187	75 (40)		
Placebo	159	66 (42)		
205.137				
Tiotropium	170	79 (46)	1,50 [0,95; 2,36]; n. s.	0,96 [0,61; 1,50]; n. s.
Salmeterol	167	78 (47)		
Placebo	167	62 (37)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

Tiotropium vs. Placebo: SGRQ

Abbildung 36 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo beziehungsweise vs. keine Behandlung (Fang 2008) zum mittleren SGRQ-Total Score für die 15 Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten.

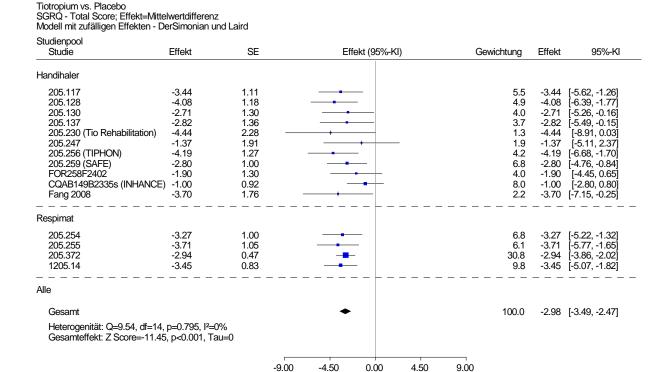
Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Nur Observed-Cases-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; OR: Odds Ratio; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da nur für einen Teil der Studien Responderanalysen zur Verfügung standen und keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 37). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Deshalb ergibt sich kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Score (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).



Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=0.56, df=(1,13), p=0.469

Abbildung 36: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung)

Tiotropium besser

Placebo besser

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

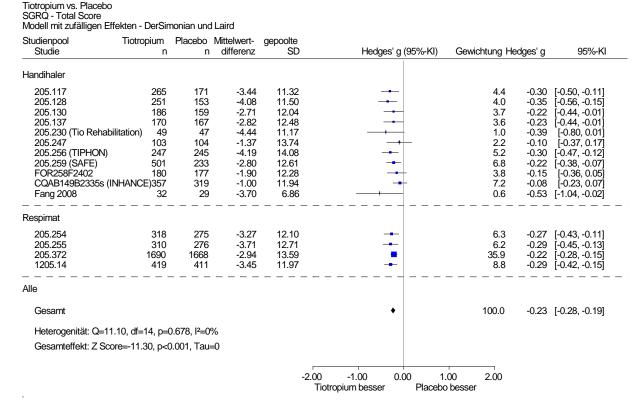


Abbildung 37: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung) – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 38 zeigt die Meta-Analyse der 11 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zu SGRQ-Respondern. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium: OR 1,41 [95 %-KI 1,28; 1,54]; p < 0,001. (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung wird das Ergebnis in Abbildung 38 als Non-Responder gezeigt, d. h. als Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Total Scores < 4). Dabei ist zu beachten, dass für 4 der 15 placebokontrollierten Studien (Studiendauer 6 bis 12 Monate), in denen der SGRQ erhoben wurde, keine Responderanalysen vorlagen. Da diese Studien aber insgesamt ein geringes Gewicht haben und die Effektschätzer dieser Studien in der Analyse des mittleren SGRQ-Total Score ebenfalls in Richtung Tiotropium zeigen, wird der mögliche Einfluss dieser Studien auf das Ergebnis der Responderanalysen als gering angesehen. Da 9 der 11 in die Analyse eingeschlossenen Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen, ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich der SGRQ-Responder (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=0.55, df=(1,9), p=0.477

25.10.2011

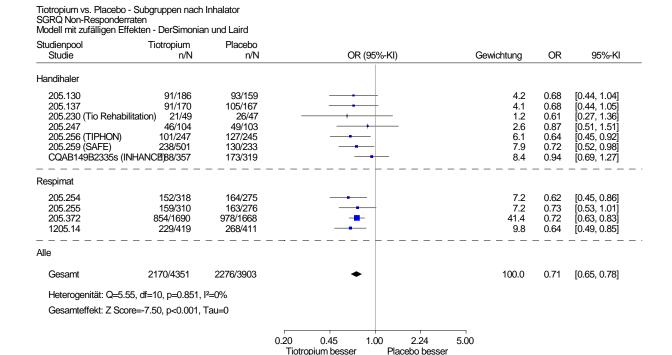


Abbildung 38: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Total Scores < 4)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Non-Responder, OR: Odds Ratio, vs.: versus

In der Langzeitstudie EXACTT (2 Jahre) zeigte sich hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Scores zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Die Effektgröße (SMD [95 %-KI]) betrug -0,26 [-0,45; -0,07]. Das 95 %-Konfidenzintervall für die Effektgröße lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Für die entsprechende Bewertung der SGRQ-Responder bei der Studie EXACTT lagen keine verwertbaren Daten vor, da über 30 % der Patienten keine Berücksichtigung in der Auswertung fanden.

Auch für die Bewertung des mittleren SGRQ-Total Score und der SGRQ-Responderanalysen aus der Langzeitstudie UPLIFT (4 Jahre) lagen für den Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo aus dem gleichen Grund keine ausreichenden Auswertungen vor.

Die entsprechende Analyse der Veränderung des SGRQ-Total Score im zeitlichen Verlauf der Studie UPLIFT basierte auf einer ausreichenden Zahl von Patientendaten und konnte daher in die Bewertung einfließen (siehe Tabelle 33). Der Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo war statistisch nicht signifikant.

Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der Langzeitstudien kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des SGRQ für einen Zeitraum von 2 beziehungsweise 4 Jahren.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum mittleren SGRQ-Total Score zu Studienende, zu den vorhandenen SGRQ-Responderanalysen und zur Veränderung des SGRQ-Total Score im zeitlichen Verlauf der Studie für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: SGRQ

Hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Scores zu Studienende zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird, hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: SGRQ

Hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Scores zu Studienende zeigte sich in der Studie Fang 2008 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Salmeterol und Fluticason vs. einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason zugunsten der Kombination mit Tiotropium.

Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, sollte auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen werden. Es war der Publikation zur Studie Fang 2008 nicht zu entnehmen, welches Maß die angegebenen Werte zur Streuung darstellten. Das Streuungsmaß als Standardfehler zu interpretieren, erschien nach der Betrachtung weiterer Ergebnisse der Studie Fang 2008 und der Streuung anderer Studien als nicht plausibel. Unter der Annahme, dass es sich bei dem Streuungsmaß um den Standardfehler handelt, ergab die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Um den in der Publikation angegebenen p-Wert (p < 0,01) zu überprüfen, wurde eine eigene Berechnung mittels t-Test durchgeführt, die einen p-Wert von 0,217 ergab. Die in der Publikation angegebene Bewertung des Ergebnisses hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Scores zu Studienende als statistisch signifikant war also nicht nachzuvollziehen. Ein irrelevanter Effekt konnte deshalb auf Basis der vorhandenen Informationen nicht ausgeschlossen werden. Daher ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu

einer Behandlung mit Salmeterol und Fluticason gegeben wird, hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Tiotropium vs. Formoterol: SGRQ

Hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Scores zu Studienende zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Formoterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Tiotropium vs. Indacaterol: SGRQ

Hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Scores zu Studienende zeigte sich in der Studie INHANCE für den Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Indacaterol in der Dosis 150 µg ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Dazu wurde die vorliegende SGRQ-Responderanalyse betrachtet.

Die Auswertung der SGRQ-Responder in der Studie INHANCE zeigte für diesen Vergleich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Indacaterol in der Dosis 150 μ g. Da dieses Ergebnis auf nur einer Studie basiert, die zudem bei diesem Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist, ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol in der Dosis 150 μ g hinsichtlich des SGRQ.

Die Auswertungen des mittleren SGRQ-Total Score und der SGRQ-Responder zeigten in der Studie INHANCE jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Indacaterol in der Dosis 300 μ g. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich des SGRQ gegenüber Indacaterol in der Dosis 300 μ g.

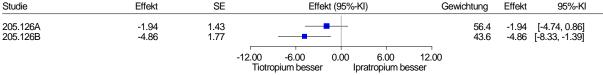
Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol in der Dosis 150 µg hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ (untersuchter Zeitraum: 6 Monate).

Tiotropium vs. Ipratropium: SGRQ

Abbildung 39 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum mittleren SGRQ-Total Score zu Studienende.

In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Abgesehen vom Verzerrungspotenzial ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Die Studie mit geringem Verzerrungspotenzial (205.126A) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Tiotropium vs. Ipratropium SGRQ - Total Score; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=1.65, df=1, p=0.199, I2=39.3%

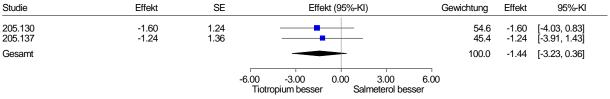
Abbildung 39: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Ipratropium

KI: Konfidenzintervall. SE: Standardfehler, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: SGRQ

Abbildung 40 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum mittleren SGRQ-Total Score zu Studienende. Das Ergebnis der Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Score zu Studienende.

Tiotropium vs. Salmeterol SGRQ - Total Score; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

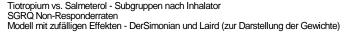


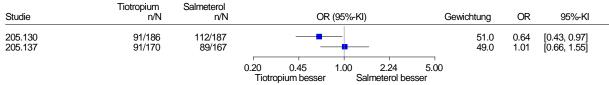
Heterogenität: Q=0.04, df=1, p=0.845, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-1.57, p=0.117, Tau=0

Abbildung 40: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Abbildung 41 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Anteil der SGRQ-Responder (aus Gründen der einheitlichen Darstellung als Non-Responder dargestellt). Hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Eine eindeutige Ergebnisrichtung war nicht zu erkennen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.





Heterogenität: Q=2.25, df=1, p=0.134, l2=55.5%

Abbildung 41: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung werden hier, im Gegensatz zur Tabelle, die Non-Responder aufgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Total Scores < 4)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Non-Responder, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen zum mittleren SGRQ-Total Score zu Studienende und zu den vorhandenen SGRQ-Responderanalysen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum SGRQ

Daten zum SGRQ wurden in 19 Studien erhoben.

In den beiden Auswertungen des SGRQ zum Vergleich von Tiotropium vs. Placebo der Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. In der Meta-Analyse des mittleren SGRQ-Total Score wurde der Effekt als nicht relevant angesehen. In der Responderanalyse zu diesem Endpunkt zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium. In den beiden Langzeitstudien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo lagen bei den Analysen des mittleren SGRQ-Total Scores und der SGRQ-Responder entweder keine auswertbaren Daten vor oder es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzw. der Effekt wurde als nicht relevant angesehen. Da die Mehrzahl der Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial aufwies, ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Beim Vergleich von Tiotropium gegenüber Indacaterol in der Dosis 150 µg in der Studie INHANCE zeigte sich in der SGRQ-Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium (Applikation durch HandiHaler). Die Ergebnisse zum Vergleich von Tiotropium vs. Indacaterol in der Dosis 300 µg waren nicht statistisch signifikant. Da das Ergebnis der SGRQ-Responderauswertung auf nur einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial basiert, ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol in der Dosis 150 µg hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ (untersuchter Zeitraum: 6 Monate).

Das statistisch signifikante Ergebnis hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Scores beim Vergleich Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason erwies sich als nicht nachvollziehbar. Somit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Bei allen weiteren untersuchten Vergleichen, nämlich

- Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol,
- Tiotropium vs. Formoterol,
- Tiotropium vs. Ipratropium und
- Tiotropium vs. Salmeterol,

zeigte sich entweder kein statistisch signifikanter bzw. kein relevanter Unterschied oder eine bedeutsame Heterogenität in einer Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Daraus ergibt sich für diese Vergleiche kein Beleg für einen Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

5.3.3.2 Short Form **36** (SF-**36**)

Beim SF-36 handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität. Aus abgefragten Items ergeben sich 8 Skalen, aus denen 2 Faktorenscores (körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit) gebildet werden, die im Weiteren als Summenscores bezeichnet werden. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Lebensqualität an (siehe Tabelle 94 in Anhang F).

In allen 5 Studien, in denen der SF-36 erhoben wurde, wurde jeweils der mittlere Score zu Studienende verglichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts SF-36 ist Tabelle 35 zu entnehmen. Aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips lag für 4 der 5 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Tabelle 35: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SF-36

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt			
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Placebo								
205.117	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			
205.128	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch			
Tiotropium (Respimat)	vs. Placebo								
1205.14	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig			
Tiotropium (HandiHale	Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium								
205.126A	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch			
205.126B	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch			

a: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 %-Punkte.

Die Ergebnisse zu den beiden Summenscores des SF-36 und seinen 8 Subskalen finden sich in Tabelle 36. Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium. In Tabelle 36 sind die Ergebnisse zu den 8 Subskalen jeweils der Vollständigkeit halber dargestellt, die Bewertung der Ergebnisse stützt sich aber nur auf die Summenscores.

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36

Studie Subskala Intervention		Mittelwert bei Studien- beginn (SE)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied vs. Placebo Differenz (SE); p-Wert	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz (SE); p-Wert
Tiotropium (Ha	ndiHa	aler) vs. Placebo			
205.117					
Summenscore,	,körpe	rliche Gesundhei			
Tiotropium	267	34,0 (0,5)	35,4 (0,4)	2,62 (0,67); < 0,001	
Placebo	173	35,0 (0,7)	32,8 (0,5)		
Summenscore,	,psych	ische Gesundheit			
Tiotropium	267	50,5 (0,6)	50,8 (0,6)	1,25 (0,90); 0,166	
Placebo	173	50,0 (0,8)	49,5 (0,7)		
Subskala "körp	erliche	Funktionsfähigk	eit"		
Tiotropium	268	41,3 (1,3)	44,3 (1,0)	5,34 (1,61); 0,001	
Placebo	174	41,3 (1,6)	39,0 (1,3)		
Subskala "körp	erliche	Rollenfunktion"			
Tiotropium	267	37,4 (2,3)	44,3 (2,2)	10,65 (3,42); 0,002	
Placebo	174	39,5 (2,9)	33,7 (2,7)		
Subskala "körp	erliche	Schmerzen"			
Tiotropium	268	65,2 (1,5)	67,6 (1,3)	4,24 (2,01); 0,035	
Placebo	174	66,7 (1,9)	63,4 (1,6)		
Subskala "allge	emeine	Gesundheitswah	rnehmung"		
Tiotropium	268	46,6 (1,2)	47,0 (1,0)	3,66 (1,47); 0,013	
Placebo	173	49,3 (1,6)	43,3 (1,2)		
Subskala "Vita	lität"				
Tiotropium	268	43,6 (1,3)	47,7 (1,0)	2,79 (1,58); 0,079	
Placebo	174	45,7 (1,6)	44,9 (1,3)		
Subskala "sozia	ale Fur	ktionsfähigkeit"			
Tiotropium	268	73,0 (1,5)	72,5 (1,4)	5,77 (2,22); 0,010	
Placebo	174	72,5 (1,9)	66,7 (1,8)		
Subskala "emo	tionale	Rollenfunktion"			
Tiotropium	268	63,2 (2,5)	63,8 (2,4)	7,85 (3,76); 0,037	
Placebo	174	61,3 (3,1)	56,0 (3,0)		
Subskala "psyc	hische	s Wohlbefinden"			
Tiotropium	268	72,8 (1,1)	74,3 (0,9)	2,17 (1,42); 0,126	
Placebo	174	71,8 (1,4)	72,1 (1,1)		

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studien- beginn (SE)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied vs. Placebo Differenz (SE); p-Wert	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz (SE); p-Wert			
205.128								
Summenscore "körperliche Gesundheit"								
Tiotropium	250	35,3 (0,6)	36,4 (0,5)	2,18 (0,72); 0,003				
Placebo	152	35,5 (0,8)	34,2 (0,6)					
Summenscore ,,	psychi	ische Gesundheit	"					
Tiotropium	250	51,9 (0,7)	51,2 (0,5)	-0,04 (0,81); 0,959				
Placebo	152	51,8 (0,8)	51,2 (0,7)					
Subskala "körpe	rliche	Funktionsfähigk	eit"					
Tiotropium	252	44,3 (1,4)	46,7 (1,0)	3,81 (1,55); 0,014				
Placebo	154	44,0 (1,9)	42,9 (1,3)					
Subskala "körpe	rliche	Rollenfunktion"						
Tiotropium	252	43,4 (2,5)	47,4 (2,3)	6,98 (3,63); 0,055				
Placebo	154	42,2 (3,4)	40,5 (2,9)					
Subskala "körpe	rliche	Schmerzen"						
Tiotropium	252	68,3 (1,5)	67,3 (1,3)	0,55 (2,11); 0,795				
Placebo	154	68,9 (1,9)	66,7 (1,7)					
Subskala "allger	neine	Gesundheitswah	rnehmung"					
Tiotropium	252	49,1 (1,3)	48,7 (0,9)	4,39 (1,47); 0,003				
Placebo	154	50,6 (1,7)	44,3 (1,2)					
Subskala "Vitali	ität"							
Tiotropium	250	47,0 (1,3)	50,2 (1,1)	3,49 (1,66); 0,036				
Placebo	153	47,0 (1,7)	46,7 (1,3)					
Subskala "sozial	le Fun	ktionsfähigkeit"						
Tiotropium	252	76,5 (1,5)	74,0 (1,3)	2,07 (2,08); 0,321				
Placebo	154	78,1 (1,9)	71,9 (1,7)					
Subskala "emoti	ionale	Rollenfunktion"						
Tiotropium	252	66,8 (2,5)	65,4 (2,3)	0,05 (3,64); 0,990				
Placebo	153	69,5 (3,1)	65,3 (2,9)					
Subskala "psych	nische	s Wohlbefinden"						
Tiotropium	250	76,0 (1,1)	74,6 (0,9)	-0,82 (1,36); 0,547				
Placebo	153	73,5 (1,4)	75,4 (1,1)					

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Na	Mittelwert bei Studien- beginn (SE)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied vs. Placebo Differenz (SE); p-Wert	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz (SE); p-Wert
Tiotropium (Re	spima	t) vs. Placebo			
1205.14					
Summenscore,	,körpe	rliche Gesundhei	t"		
Tiotropium	417	38,1 (8,6) ^c	39,6 (0,3)	1,92 [1,08; 2,76] ^d ;	
Placebo	410	<i>37,9 (8,7)^c</i>	37,7 (0,3)	< 0,001	
Summenscore,	,psych	ische Gesundheit			
Tiotropium	417	49,3 (9,6) ^c	49,4 (0,4)	0,66 [-0,34; 1,67] ^d ; 0,194	
Placebo	410	50,9 (9,9) ^c	48,7 (0,4)		
Subskala "körp	erliche	Funktionsfähigk	ceit"		
Tiotropium	417	<i>51,1</i> (22,9) ^c	54,2 (0,8)	3,57 [1,30; 5,83] ^d ; 0,002	
Placebo	410	$50,2 (24,5)^c$	50,6 (0,9)		
Subskala "körp	erliche	Rollenfunktion"	i		
Tiotropium	417	<i>54,9</i> (<i>27,1</i>) ^c	57,0 (1,0)	3,88 [1,13; 6,63] ^d ; 0,006	
Placebo	410	$53,9(27,5)^c$	53,1 (1,0)		
Subskala "körp	erliche	Schmerzen"			
Tiotropium	417	$65,9 (26,8)^c$	70,0 (1,2)	5,03 [2,05; 8,02] ^d ; 0,001	
Placebo	410	$68,9 (26,6)^c$	65,0 (1,2)		
Subskala "allge	meine	Gesundheitswah	rnehmung"		
Tiotropium	417	47,1 (18,4) ^c	49,5 (0,7)	$3,56 [1,64; 5,49]^d; < 0,001$	
Placebo	410	48,5 (18,5) ^c	45,9 (0,7)		
Subskala "Vital	lität"				
Tiotropium	417	$51.8(20.3)^{c}$	54,5 (0,8)	3,35 [1,32; 5,39] ^d ; 0,001	
Placebo	410	$53,9 (20,3)^c$	51,2 (0,8)		
Subskala "sozia	ale Fur	nktionsfähigkeit"			
Tiotropium	417	$74,2 (23,0)^c$	74,0 (1,1)	2,55 [-0,19; 5,30] ^d ; 0,068	
Placebo	410	75,3 (24,0) ^c	71,4 (1,1)		
Subskala "emo	tionale	Rollenfunktion"			
Tiotropium	417	$68,5 (27,8)^c$	69,3 (1,2)	3,09 [0,02; 6,16] ^d ; 0,049	
Placebo	410	$70,0 (28,9)^c$	66,2 (1,2)		
Subskala "psyc	hische	s Wohlbefinden"			
Tiotropium	417	68,5 (19,2) ^c	69,3 (0,8)	1,14 [-0,88; 3,17] ^d ; 0,269	
Placebo	410	$72,0 (19,2)^{c}$	68,1 (0,8)		

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studien- beginn (SE)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied vs. Placebo Differenz (SE); p-Wert	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz (SE); p-Wert
Tiotropium (Han	diHa	aler) vs. Ipratrop	oium		
205.126A					
Summenscore ,,k	örpe	rliche Gesundhei	t"		
Tiotropium	171	39,9 (0,7)	40,1 (0,6)		1,50 (0,91); 0,099
Ipratropium	87	38,8 (1,0)	38,6 (0,8)		
Summenscore ,,p	sych	ische Gesundheit			
Tiotropium	171	52,5 (0,7)	51,7 (0,7)		-0,28 (1,17); 0,810
Ipratropium	87	54,0 (0,9)	52,0 (1,0)		
Subskala "körper	rliche	e Funktionsfähigk	æit"		
Tiotropium	175	56,1 (1,7)	54,2 (1,4)		-0,37 (2,26); 0,870
Ipratropium	89	54,3 (2,4)	54,6 (2,0)		
Subskala "körpe	rliche	e Rollenfunktion"			
Tiotropium	174	50,7 (3,2)	55,0 (2,8)		8,17 (4,41); 0,065
Ipratropium	89	50,3 (4,3)	46,8 (3,8)		
Subskala "körpe	rliche	e Schmerzen"			
Tiotropium	175	82,0 (1,7)	82,2 (1,7)		3,01 (2,67); 0,260
Ipratropium	89	79,1 (2,4)	79,2 (2,3)		
Subskala "allgen	neine	Gesundheitswah	rnehmung"		
Tiotropium	173	49,4 (1,4)	48,4 (1,2)		2,12 (1,91); 0,267
Ipratropium	87	47,8 (2,1)	46,3 (1,7)		
Subskala "Vitalit	tät"				
Tiotropium	174	59,0 (1,5)	59,9 (1,3)		1,10 (2,09); 0,601
Ipratropium	88	62,2 (2,2)	58,8 (1,8)		
Subskala "sozial	e Fur	nktionsfähigkeit"			
Tiotropium	175	80,6 (1,6)	74,6 (1,8)		-1,07 (2,88); 0,711
Ipratropium	89	81,5 (2,2)	75,7 (2,5)		
Subskala "emotio	onale	Rollenfunktion"			
Tiotropium	174	70,6 (2,8)	69,4 (3,0)		0,96 (4,75); 0,840
Ipratropium	89	70,0 (4,0)	68,4 (4,1)		
Subskala "psych	ische	s Wohlbefinden"			
Tiotropium	174	77,5 (1,2)	77,4 (1,2)		0,18 (1,96); 0,928
Ipratropium	88	79,8 (1,7)	77,2 (1,7)		

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Mittelwert bei Studien- beginn (SE)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Gruppenunterschied vs. Placebo Differenz (SE); p-Wert	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz (SE); p-Wert
205.126B					
Summenscore ,,l	körpei	rliche Gesundheit			
Tiotropium	146	38,6 (0,8)	40,2 (0,6)		1,81 (1,06); 0,089
Ipratropium	68	41,4 (1,0)	38,4 (0,9)		
Summenscore ,,	osychi	ische Gesundheit	**		
Tiotropium	146	52,3 (0,8)	52,0 (0,7)		2,51 (1,12); 0,027
Ipratropium	68	49,4 (1,34)	49,5 (1,0)		
Subskala "körpe	rliche	Funktionsfähigk	eit"		
Tiotropium	151	52,3 (1,8)	54,5 (1,4)		5,23 (2,33); 0,026
Ipratropium	69	56,8 (2,6)	49,2 (2,0)		
Subskala "körpe	rliche	Rollenfunktion"			
Tiotropium	152	46,8 (3,3)	57,9 (3,1)		5,51 (5,14); 0,285
Ipratropium	69	56,2 (5,1)	52,4 (4,4)		
Subskala "körpe	rliche	Schmerzen"			
Tiotropium	154	77,2 (2,1)	76,6 (1,8)		2,71 (2,92); 0,355
Ipratropium	72	79,6 (2,8)	73,9 (2,5)		
Subskala "allger	neine	Gesundheitswah	rnehmung"		
Tiotropium	150	51,4 (1,6)	51,5 (1,4)		3,79 (2,37); 0,112
Ipratropium	71	51,0 (2,1)	47,7 (2,0)		
Subskala "Vitali	tät"				
Tiotropium	154	60,6 (1,6)	60,9 (1,2)		4,92 (1,99); 0,014
Ipratropium	71	59,9 (2,4)	56,0 (1,7)		
Subskala "sozial	e Fun	ktionsfähigkeit"			
Tiotropium	154	79,7 (1,8)	77,6 (1,7)		4,32 (2,82); 0,127
Ipratropium	72	76,2 (2,7)	73,3 (2,4)		
Subskala "emoti	onale	Rollenfunktion"			
Tiotropium	154	63,5 (3,1)	71,3 (2,9)		13,19 (4,88); 0,007
Ipratropium	69	60,4 (5,0)	58,1 (4,2)		
Subskala "psych	isches	s Wohlbefinden"			
Tiotropium	154	77,4 (1,4)	74,8 (1,1)		1,61 (1,88); 0,393
Ipratropium	71	73,0 (2,5)	73,2 (1,6)		

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Fortsetzung)

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

- a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
- b: Zunahme der Werte im Vergleich zu Studienbeginn: Verbesserung der Lebensqualität; die Mittelwerte sind adjustiert nach Zentrum und Baseline.
- c: Standardabweichung.
- d: 95 %-Konfidenzintervall.
- SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo: SF-36

Abbildung 42 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt SF-36-Summenscore "körperliche Gesundheit".

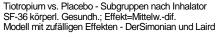
Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 43, Werte aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt sicher ausgeschlossen werden.

Zwar wiesen 2 der 3 in die Analyse eingeschlossenen Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf, das Gesamtgewicht dieser Studien war aber geringer als 50 %. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011



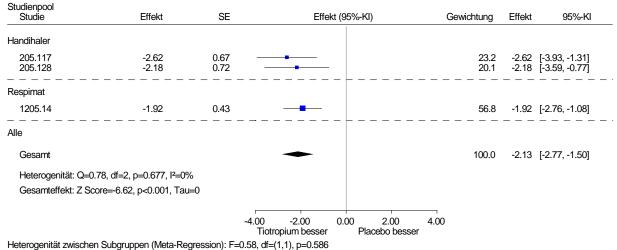


Abbildung 42: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

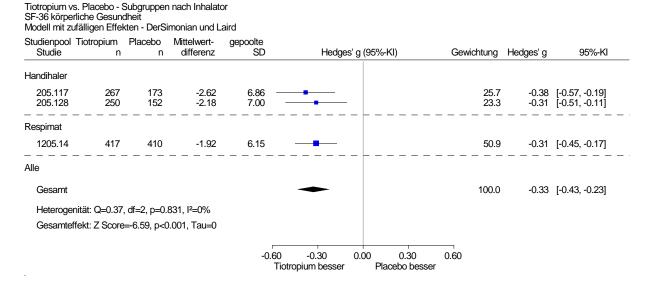


Abbildung 43: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 44 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt SF-36-Summenscore "psychische Gesundheit".

Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs psychische Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36.

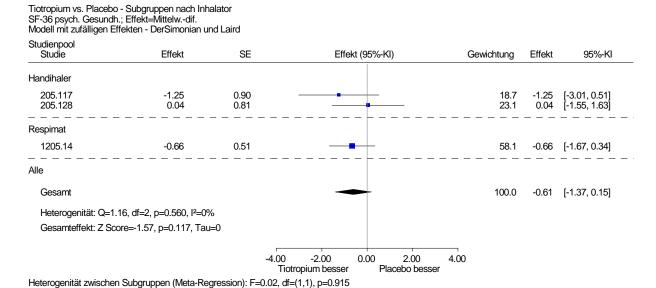


Abbildung 44: SF-36, Summenscore "psychische Gesundheit", Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

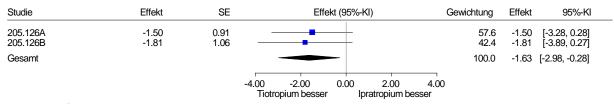
Tiotropium vs. Ipratropium: SF-36

Abbildung 45 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Endpunkt SF-36-Summenscore "körperliche Gesundheit".

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 46, Werte aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Daher ergibt sich kein Beleg für einen

Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36.

Tiotropium vs. Ipratropium - Subgruppen nach Inhalator SF-36 körperl. Gesundh.; Effekt=Mittelw.-dif. Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.05, df=1, p=0.824, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-2.36, p=0.018, Tau=0

Abbildung 45: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Ipratropium (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Tiotropium vs. Ipratropium - Subgruppen nach Inhalator SF-36 körperliche Gesundheit Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropiumpratro n	opium n	Mittelwert- differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
205.126A 205.126B	171 146	87 68	-1.50 -1.81	6.91 7.22		55.5 44.5	-0.22 -0.25	[-0.48, 0.04] [-0.54, 0.04]
Gesamt						100.0	-0.23	[-0.42, -0.04]
				-0.60 T	0 -0.30 0.00 0.30 iotropium besser Ipratropium bes	0.60 sser		

Heterogenität: Q=0.03, df=1, p=0.866, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-2.35, p=0.019, Tau=0

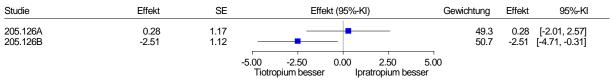
Abbildung 46: SF-36, Summenscore "körperliche Gesundheit", Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 47 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Endpunkt SF-36-Summenscore "psychische Gesundheit".

In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich des Teilbereichs psychische Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36.

Tiotropium vs. Ipratropium - Subgruppen nach Inhalator SF-36 psych. Gesundh.; Effekt=Mittelw.-dif. Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=2.97, df=1, p=0.085, l2=66.3%

Abbildung 47: SF-36, Summenscore "psychische Gesundheit", Tiotropium vs. Ipratropium (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum SF-36

Daten zum SF-36 wurden in 5 Studien erhoben.

In den Auswertungen zum Vergleich von Tiotropium vs. Placebo der beiden Summenscores des SF-36 zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. Bei diesem Vergleich zeigte sich in der Meta-Analyse zum Summenscore "körperliche Gesundheit" ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Bei allen weiteren untersuchten Vergleichen, nämlich

- Tiotropium vs. Placebo (Summenscore "psychische Gesundheit") und
- Tiotropium vs. Ipratropium (Summenscores "körperliche Gesundheit" und "psychische Gesundheit"),

zeigte sich entweder kein statistisch signifikanter bzw. kein relevanter Unterschied oder eine bedeutsame Heterogenität in einer Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36.

5.3.3.3 Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)

Beim EQ-5D handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Lebensqualität an (siehe Tabelle 94 in Anhang F).

Der EQ-5D wurde nur in der Studie INHANCE erhoben. Dabei wurden Daten zum mittleren Score zu Studienende sowie zur mittleren Änderung des Scores im Vergleich zum Studienbeginn berichtet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts EQ-5D ist Tabelle 37 zu entnehmen. Aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips und fehlender Verblindung der Tiotropiumgabe lag für die Studie INHANCE ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene vor.

Tabelle 37: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: EQ-5D

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt				
Tiotropium (HandiHaler)	Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo									
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^a	nein ^{b, c}	ja	ja	hoch				

a: Tiotropium-Arm unverblindet.

Die Ergebnisse zum EQ-5D finden sich in Tabelle 38. Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

c: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) >5 Prozentpunkte.

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Tabelle 38: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EQ-5D

Studie Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo									
CQAB149B2335s (INH	ANCE)								
Tiotropium	352	66,5 (16,8)	68,9 (16,6)	2,4 (15,6)	0,2 [-1,97; 1,87] ^b ; n. g.				
Indacaterol 150 µg	350	67,9 (17,3)	71,4 (15,5)	3,5 (16,8)		-1,1 [-2,80; 0,60] ^b ; n. g.			
Indacaterol 300 µg	360	68,0 (17,2)	71,0 (16,1)	2,9 (16,8)		-0,5 [-2,18; 1,18] ^b ; n. g.			
Placebo	320	66,8 (18,1)	69,0 (15,9)	2,2 (15,7)					

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Gruppenunterschied selbst berechnet.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo: EQ-5D

Hinsichtlich des EQ-5D zeigte sich in der Studie INHANCE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D.

Tiotropium vs. Indacaterol: EQ-5D

Hinsichtlich des EQ-5D zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 μ g Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 μ g Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D, gegenüber Indacaterol.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum EQ-5D

Daten zum EQ-5D wurden in 1 Studie erhoben, die Tiotropium mit Placebo und mit Indacaterol verglich. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D.

5.3.3.4 Gesamtergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in insgesamt 19 Studien erhoben, darunter auch 2 Studien mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten, die Tiotropium mit Placebo verglichen. Verwendet wurden die Instrumente SGRQ, SF-36 und EQ-5D.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Vergleichen Tiotropium vs. Placebo, Formoterol, Indacaterol und Salmeterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol vs. einer Formoterol-Monotherapie sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason vs. Salmeterol und Fluticason:

- ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36, und für den Zeitraum von bis zu einem Jahr einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ (jeweils unabhängig vom Inhalator) und
- ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol in der Dosis 150 μg hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ (untersuchter Inhalator: HandiHaler).

5.3.4 Körperliche Belastbarkeit

Insgesamt 13 der 25 eingeschlossenen Studien untersuchten einen oder mehrere der folgenden Studienendpunkte, die Aussagen zum patientenrelevanten Endpunkt körperliche Belastbarkeit erlauben.

Dieser Abschnitt 5.3.4 teilt sich in 3 Unterabschnitte. In Abschnitt 5.3.4.1 werden Studienendpunkte zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit bewertet. Dazu gehören die tägliche Schrittzahl, die Laufband-Ergometrie, der Shuttle-Gehtest und der 6-Minuten-Gehtest. In Abschnitt 5.3.4.2 werden Ergebnisse zu Studienendpunkten dargestellt, die die Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten untersuchen. Dazu gehören der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI), der Beschäftigungsstatus (bedingt durch COPD) sowie Tage mit beziehungsweise ohne Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten. Die Ergebnisse der beiden Abschnitte werden in Abschnitt 5.3.4.3 zusammengefasst dargestellt und zu einer Gesamtaussage zur Bewertung von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit zusammengeführt.

5.3.4.1 Leistungsfähigkeit

Ergebnisse zu Endpunkten, die die Leistungsfähigkeit der Patienten abbilden, wurden in 9 der 15 Studien berichtet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit, d. h. tägliche Schrittzahl, Laufband-Ergometrie, Shuttle-Gehtest und 6-Minuten-Gehtest, ist Tabelle 39 bis Tabelle 42 zu entnehmen. Für alle 9 Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet, in erster Linie aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

Tabelle 39: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: tägliche Schrittzahl (Aktivitätsmonitor)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt	
Tiotropium (HandiHaler) v	s. Placebo						
205.365	niedrig	ja	neina	ja	ja	hoch	
a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.							

Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Laufband-Ergometrie

Studie Tiotropium (HandiHaler	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt			
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			
Tiotropium (HandiHaler	Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie								
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch			
a: Patienten ohne Berücksi	a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.								

Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Shuttle-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHalo	er) vs. Salmeterol	vs. Placebo				
205.130	niedrig	ja	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch

a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

b: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 Prozentpunkte.

Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHal	er) vs. Placebo					
205.247	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHal	er) vs. Formoterol	l vs. Tiotropiu	m/Formoterol	vs. Placebo		
FOR258F2402	niedrig	nein ^b	nein ^a	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHal	er) vs. Indacatero	l vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^c	nein ^a	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHal	er) vs. Ipratropiu	m				
Jia 2008	hoch ^d	nein ^e	nein ^f	ja	ja	hoch
·		-	-		-	

a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

Die Schrittzahl pro Tag wurde mit einem Aktivitätsmonitor (Handelsname: SenseWear) erhoben. Dabei handelt es sich um ein per Armband am Körper befestigtes Gerät, mit dem noch diverse weitere Messwerte erhoben werden, die jedoch nicht als patientenrelevant bewertet wurden (siehe Tabelle 94 in Anhang F). Verglichen wurde die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn. Positive Effektschätzer der Schrittzahl bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

Die Ergebnisse zur täglichen Schrittzahl finden sich in Tabelle 43.

b: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

c: Tiotropium-Arm unverblindet.

d: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Zuteilungsverdeckung unklar.

e: Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

f: Keine Angaben zu Studienabbrechern, keine Angaben zur ITT-Strategie.

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tabelle 43: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Schrittzahl pro Tag, erhoben mit einem Aktivitätsmonitor (SenseWear)

Studie	Nª	Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (Ha	ndiHaler) vs. Placebo	
205.365			
Tiotropium	186	-183,34 ^b (232,69)	51,46 [-512,20; 615,12] ^b ; 0,858
Placebo	167	-234,80 ^b (261,49)	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Bei der Laufband-Ergometrie, die in den Studien zum Einsatz kam, handelte es sich um einen Belastungstest, bei dem die Zeit gemessen wurde, bis ein Patient die Bewegung auf einem Laufband unter konstanter Belastung abbrach (siehe Tabelle 94 in Anhang F). Verglichen wurde jeweils der mittlere Wert zu Studienende. Positive Effektschätzer bedeuten folglich bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

Die Ergebnisse zur Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung finden sich in Tabelle 44.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Werte adjustiert nach Zentrum und Baseline.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; vs.: versus

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tabelle 44: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung

Studie Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiH	aler) vs	s. Placebo		
205.230° (Tiotropium	Rehabil	itation Study)		
Tiotropium	47	$10,85^{d} (0,67)$	22,36 ^d (1,84)	6,60 ^d [1,18; 12,02]; 0,018
Placebo	44	$8,51^{d}(0,55)$	15,76 ^d (1,91)	
Tiotropium (HandiH	aler) vs	s. Placebo (Langzeitstud	ie)	
205.368 (EXACTT) ^e				RoM:
Tiotropium	239	<i>335,9 (175,1)</i> ^f	336,6 [302,5; 374,7] ^g	1,13 [0,97; 1,32]; 0,106
Placebo	225	344,2 (191,6) ^f	297,1 [265,0; 333,0] ^g	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Mittelwerte adjustiert nach Zentrum und Baseline.
- c: Belastungshöhe: konstant 80 % der in Vortests erreichten maximalen Leistung.
- d: In Minuten.
- e: Belastungshöhe: konstant 90 % der in Vortests erreichten maximalen Leistung.
- f: Sekunden (Standardabweichung).
- g: Sekunden [95 %-KI].

KI: 95 %-Konfidenzintervall; RoM: Ratio of Means; SE: Standardfehler; vs.: versus

Beim Shuttle-Gehtest handelt es sich um einen Belastungstest, bei dem die Strecke gemessen wird, die ein Patient unter ständiger Steigerung der Geschwindigkeit zurücklegen kann (siehe Tabelle 94 in Anhang F). Verglichen wurde jeweils der mittlere Wert zu Studienende. Positive Effektschätzer bedeuten folglich bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

Die Ergebnisse zum Shuttle-Gehtest finden sich in Tabelle 45.

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Tabelle 45: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Shuttle-Gehtest

Studie Intervention	\mathbf{N}^{a}	Mittelwert bei Studienbeginn [Meter] (SD)	Mittelwert bei Studienende [Meter] (SE) ^b	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. Salmeto	erol vs. Placebo			
205.130					
Tiotropium	191	345,0 (10,6)	331,0 (10,1)	8,61 [-20,3; 37,50]; 0,559	-0,52 [-28,1; 27,01]; 0,970
Salmeterol	191	337,6 (11,0)	331,6 (10,1)		
Placebo	160	331,3 (12,2)	322,4 (11,1)		
205.137					
Tiotropium	171	331,8 (11,3)	337,9 (11,9)	-8,01 [-40,1; 24,07]; 0,624	-3,84 [-36,0; 28,28]; 0,814
Salmeterol	171	333,4 (11,0)	341,8 (11,9)		
Placebo	170	336,8 (11,5)	346,0 (11,9)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Mittelwerte adjustiert nach Zentrum.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Beim 6-Minuten-Gehtest handelt es sich um einen Belastungstest, bei dem die Strecke gemessen wird, die ein Patient in 6 Minuten schnell gehend zurücklegen kann (siehe Tabelle 94 in Anhang F). Verglichen wurde jeweils der mittlere Wert zu Studienende. Positive Effektschätzer bedeuten folglich bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

Die Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest finden sich in Tabelle 46.

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Tabelle 46: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: 6-Minuten-Gehtest

Studie Intervention	N^a	Mittelwert bei Studienbeginn [Meter] (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b [Meter] (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [95 %-KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler) vs. Pl	lacebo				
205.247					
Tiotropium	103	406,2 (118,8)	432,1 (6,8)	-6,8 [-25,1; 11,5]; 0,463	
Placebo	106	397,7 (118,4)	438,9 (6,6)		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Fo	ormotero	ol vs. Tiotropium / F	ormoterol vs. Placel	00	
FOR258F2402					
Tiotropium	189	407 (137)	428 (6)	11 [-4; 25]; 0,138	vs. For 3 [-11; 18]; 0,665
Tiotropium / Formoterol	179	405 (125)	434 (6)	vs. For 9 [-5; 24]; 0,204	
Formoterol	185	401 (133)	425 (6)		
Placebo	180	402 (131)	417(6)		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ir	dacatero	ol vs. Placebo			
CQAB149B2335S (INHANCE)					
Tiotropium	312	361,7 (158,5)	399,1 (9,3)	0,9 [-14,8; 16,6]; 0,913	
Indacaterol 150 μg	304	371,9 (136,9)	408,4 (9,4)		-9,4 [-24,8; 6,1]; 0,236
Indacaterol 300 µg	320	362,2 (147,2)	408,4 (9,2)		-9,3 [-24,5; 5,9]; 0,230
Placebo	282	361,1 (162,5)	398,2 (9,4)		

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Tabelle 46: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: 6-Minuten-Gehtest (Fortsetzung)

Studie Intervention	\mathbf{N}^{a}	Mittelwert bei Studienbeginn [Meter] (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b [Meter] (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [95 %-KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Ipratropiui	m			
Jia 2008					
Tiotropium	101	n.g.	495,0 (101,0) ^c		p < 0,01
Ipratropium	101	n.g.	333,0 (99,0) ^c		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

For: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Adjustierte Werte.

c: Standardabweichung.

Tiotropium vs. Placebo: Endpunkte zur Leistungsfähigkeit

Endpunkte zur Leistungsfähigkeit wurden in insgesamt 8 placebokontrollierten Studien erhoben, bei denen Tiotropium ausschließlich mit dem HandiHaler appliziert wurde.

Schrittzahl pro Tag

Hinsichtlich der täglichen Schrittzahl zeigte sich in der Studie 205.365 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit, erhoben durch die mit dem Aktivitätsmonitor gemessene tägliche Schrittzahl.

Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung

Hinsichtlich der Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung zeigte sich in der 6-Monats-Studie 205.230 für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium.

In der Studie EXACTT, die eine Studiendauer von 2 Jahren hatte und 5-mal so viele Patienten wie die Studie 205.230 einschloss, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo.

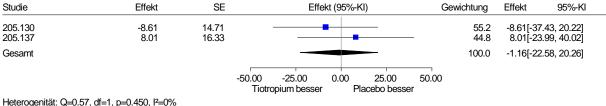
Beide Studien wiesen bei diesem Endpunkt ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf.

Zusammenfassend ergibt sich daher kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen mit der Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung.

Shuttle-Gehtest

Abbildung 48 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Shuttle-Gehtest. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen mit dem Shuttle-Gehtest.

Tiotropium vs. Placebo Shuttle-Gehtest; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.57, df=1, p=0.450, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-0.11, p=0.915, Tau=0

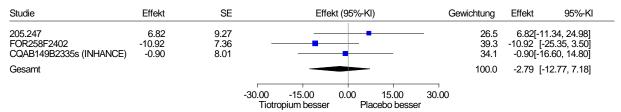
Abbildung 48: Shuttle-Gehtest, Tiotropium vs. Placebo (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

6-Minuten-Gehtest

Abbildung 49 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt 6-Minuten-Gehtest. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest.

Tiotropium vs. Placebo 6-Minuten-Gehtest; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=2.35, df=2, p=0.309, l²=14.9% Gesamteffekt: Z Score=-0.55, p=0.583, Tau=3.420

Abbildung 49: 6-Minuten-Gehtest (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo: Gesamtaussage zu den Endpunkten zur Leistungsfähigkeit

Lediglich in einer 6-Monats-Studie zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium (Studie 205.230) hinsichtlich eines Endpunkts zur Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung). Dieses Ergebnis wurde weder für den gleichen Endpunkt in einer 2-Jahresstudie noch für die übrigen untersuchten Endpunkte zur Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit in den anderen Studien zu diesem Vergleich bestätigt. Daher ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: 6-Minuten-Gehtest

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird, hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest.

Tiotropium vs. Formoterol: 6-Minuten-Gehtest

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber

Formoterol hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest.

Tiotropium vs. Indacaterol: 6-Minuten-Gehtest

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest.

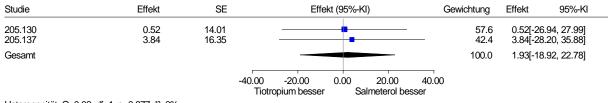
Tiotropium vs. Ipratropium: 6-Minuten-Gehtest

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich in der Studie Jia 2008 für den Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Da dieses Ergebnis auf nur einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial basiert, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten von Tiotropium beim Vergleich von Tiotropium und Ipratropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest (untersuchter Zeitraum: 6 Monate).

Tiotropium vs. Salmeterol: Shuttle-Gehtest

Abbildung 50 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Endpunkt Shuttle-Gehtest. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem Shuttle-Gehtest.





Heterogenität: Q=0.02, df=1, p=0.877, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=0.18, p=0.856, Tau=0

Abbildung 50: Shuttle-Gehtest, Tiotropium vs. Salmeterol (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

5.3.4.2 Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten

Die Darstellung der Daten zur Fähigkeit zur Ausübung einer Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten erfolgt in diesem Abschnitt, da die untersuchten Aspekte bei Patienten mit COPD in erster Linie durch die Einschränkung ihrer körperlichen Belastbarkeit bedingt sind.

Ergebnisse zu Endpunkten, die die körperliche Belastbarkeit der Patienten über die Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten abbilden, wurden in 9 Studien berichtet. In 3 dieser Studien waren die vorliegenden Daten nicht verwertbar (Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, > 30 %).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte, d. h. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, Beschäftigungsstatus (Verrentung, Arbeitslosigkeit und Arbeitsunfähigkeit, jeweils bedingt durch COPD) und Tage mit beziehungsweise ohne Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten, ist Tabelle 47 bis Tabelle 49 zu entnehmen. Für fast alle Endpunkte in den 9 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, in erster Linie aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips und fehlender Verblindung.

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)

Studie Tiotropium (HandiHaler)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt		
205.365 Einschränkung der täglichen Aktivitäten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
Einschränkung der Arbeitsproduktivität	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
Nicht geleistete Arbeitsstunden	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
Gesamteinschränkung der Arbeitsproduktivität	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
a: Patienten ohne Berücksic	: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.							

Tabelle 48: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Beschäftigungsstatus, bedingt durch COPD

Studie Tiotropium (HandiHaler	Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205.117	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
205.128	niedrig	ja ja	nein ^a	ja ja	ja ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler						
205.130	niedrig	ja	nein ^{b, c}	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropiui	n				
205.126A	niedrig	ja	nein ^{b, c}	ja	nein ^d	hoch
205.126B	niedrig	ja	nein ^a	ja	nein ^d	hoch

a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

c: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 Prozentpunkte.

d: Anzahl der Unbeschäftigten nimmt im Vergleich zu Baseline ab (absolut und relativ), Grund unklar.

Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten

Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
e) vs. Placebo					
niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
e) vs. Formotero	ol vs. Tiotrop	ium/Formoter	ol vs.		
niedrig	nein ^b	unklar ^c	ja	ja	hoch
·) vs. Indacater	ol vs. Placebo)			
niedrig	nein ^d	nein ^e	ja	ja	hoch
) vs. Salmetero	l vs. Placebo				
niedrig	ja	nein ^{e, f}	ja	ja	hoch
niedrig	ja	nein ^f	ja	ja	hoch
) vs. Ipratropiu	ım				
niedrig	ja	nein ^f	ja	ja	hoch
niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
	niedrig	niedrig ja niedrig ja niedrig ja niedrig ja r) vs. Formoterol vs. Tiotrop niedrig nein ^b r) vs. Indacaterol vs. Placebo niedrig nein ^d r) vs. Salmeterol vs. Placebo niedrig ja niedrig ja niedrig ja r) vs. Ipratropium niedrig ja	niedrig ja nein ^a niedrig ja nein ^a niedrig ja nein ^a '') vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoter niedrig nein ^b unklar ^c '') vs. Indacaterol vs. Placebo niedrig nein ^d nein ^e '') vs. Salmeterol vs. Placebo niedrig ja nein ^e niedrig ja nein ^f niedrig ja nein ^f '') vs. Ipratropium niedrig ja nein ^f	niedrig ja nein ^a ja niedrig ja nein ^a ja niedrig ja nein ^a ja r) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. niedrig nein ^b unklar ^c ja r) vs. Indacaterol vs. Placebo niedrig nein ^d nein ^e ja r) vs. Salmeterol vs. Placebo niedrig ja nein ^{e, f} ja niedrig ja nein ^f ja r) vs. Ipratropium niedrig ja nein ^f ja	niedrig ja nein ^a ja ja niedrig ja nein ^a ja ja niedrig ja nein ^a ja ja r) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. niedrig nein ^b unklar ^c ja ja r) vs. Indacaterol vs. Placebo niedrig nein ^d nein ^e ja ja r) vs. Salmeterol vs. Placebo niedrig ja nein ^e , ja ja niedrig ja nein ^f ja ja r) vs. Ipratropium niedrig ja nein ^f ja ja

a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.

Beim WPAI handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem krankheitsbedingt nicht geleistete Arbeitsstunden dokumentiert werden und die Einschränkung während der Arbeit und bei täglichen Aktivitäten mit einer Visual-Analog-Skala erhoben wird (siehe Tabelle 94 in Anhang F). Aus der Einschränkung der Arbeitsproduktivität und dem Anteil nicht geleisteter Arbeitsstunden errechnet sich die Gesamteinschränkung der Arbeitsproduktivität. Negative Effektschätzer bedeuten bei allen 4 resultierenden Werten (nicht geleistete Arbeitsstunden, Einschränkung der Arbeitsproduktivität, Einschränkung der täglichen Aktivitäten, Gesamteinschränkung der Arbeitsproduktivität) eine Reduktion der Einschränkung, also bessere Werte der Patienten unter Tiotropium. Verglichen wurde jeweils die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn. Die Ergebnisse zum WPAI finden sich in Tabelle 50.

b: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

c: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

d: Tiotropiumgabe unverblindet.

e: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 Prozentpunkte.

f: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tabelle 50: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

Studie	N^a	Wert zu Studienbeginn (SD)	Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (H	andiHa	ler) vs. Placebo		
205.365				
Nicht geleistete	Arbeits	stunden in % wege	n gesundheitlicher Probleme	
Tiotropium	76	2,7 (12,35)	-1,37 (1,86)	-2,33 [-7,39; 2,73]; 0,363
Placebo	68	5,5 (19,31)	0,96 (2,00)	
Gesundheitsbed	ingte Ei	inschränkung der A	rbeitsproduktivität	
Tiotropium	71	21,1° (21,08)	-1,84 (2,29)	-5,88 [-12,10; 0,35]; 0,064
Placebo	64	17,2° (20,24)	4,04 (2,43)	
Gesundheitsbed	ingte Ei	inschränkung der tä	iglichen Aktivitäten	
Tiotropium	215	28,0° (22,32)	1,51 (1,54)	-3,76 [-7,39; -0,13]; 0,043
Placebo	198	25,4° (21,43)	5,26 (1,64)	
Gesundheitsbed	ingte G	esamteinschränkun	g der Arbeitsproduktivität	
Tiotropium	71	$22,0^{d}$ (22,06)	-2,70 (2,50)	-4,90 [-11,73; 1,94]; 0,158
Placebo	63	19,3 ^d (22,17)	2,20 (2,70)	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Werte adjustiert nach Zentrum und Baseline.
- c: Visual-Analog-Skala-Wert von 0–100, Abnahme der Werte im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet Verbesserung.
- d: Berechnet sich aus dem Anteil nicht geleisteter Arbeitsstunden und der gesundheitsbedingten Einschränkung der Arbeitsproduktivität, ausgedrückt als % [114].
- KI: 95 %-Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; vs.: versus

In 6 Studien wurden verschiedene Kategorien des Beschäftigungsstatus der Patienten erhoben (zur Methodik der Erhebung siehe Tabelle 94 in Anhang F). Für die Nutzenbewertung wurden die folgenden Studienendpunkte als relevant angesehen: Anzahl verrenteter, arbeitsloser und arbeitsunfähiger Patienten, jeweils bedingt durch die COPD. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 51 bis Tabelle 53.

Tabelle 51: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD

Studie Intervention	N ^a	Anzahl verrenteter Patienten bei Studienende n (%)	Gruppenunterschied p-Wert					
Fiotropium (HandiHaler) vs. Placebo								
205.117								
Tiotropium	155	n. g. ^b	n. g.					
Placebo	96	n. g. ^b						
205.128								
Tiotropium	148	n. g. ^b	n.g.					
Placebo	91	n. g. ^b						
Tiotropium (Ha	ndiHal	er) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130								
Tiotropium	183	27 (14,8)	n.g.					
Salmeterol	175	19 (10,9)						
Placebo	145	25 (17,2)						
205.137								
Tiotropium	155	27 (17,4)	n. g.					
Salmeterol	151	21 (13,9)						
Placebo	151	26 (17,2)						
Tiotropium (Ha	ndiHal	er) vs. Ipratropium						
205.126A								
Tiotropium	146	8 (5,5)	0,801°					
Ipratropium	66	3 (4,5)						
205.126B								
Tiotropium	108	n. g. ^b	n. g.					
Ipratropium	50	n. g. ^b						

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung.

b: Nur OC-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).

N: Patientenzahl; n. g.: nicht genannt; OC: observed cases.

Tabelle 52: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD zu Studienende Anzahl (%)	Gruppenunterschied p-Wert						
Tiotropium (Ha	Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo								
205.117									
Tiotropium	155	n. g. b	n.g.						
Placebo	96	n. g. b							
205.128									
Tiotropium	148	n. g. ^b	n.g.						
Placebo	91	n. g. ^b							
Tiotropium (Ha	andiHa	ler) vs. Salmeterol vs. Placebo							
205.130									
Tiotropium	183	4 (2,2)	n.g.						
Salmeterol	175	3 (1,7)							
Placebo	145	1 (0,7)							
205.137									
Tiotropium	155	2 (1,3)	n. g.						
Salmeterol	151	8 (5,3)							
Placebo	151	2 (1,3)							
Tiotropium (Ha	andiHa	ler) vs. Ipratropium							
205.126A									
Tiotropium	146	0 (0)	0,143°						
Ipratropium	66	1 (1,5)							
205.126B									
Tiotropium	108	n. g. ^b	n.g.						
Ipratropium	50	n. g. ^b							

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung.

b: Nur OC-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).

N: Patientenzahl; n. g.: nicht genannt; OC: observed cases

Tabelle 53: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD

Studie Gruppe	N^a	Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD zu Studienende Anzahl (%)	Gruppenunterschied p-Wert
Tiotropium (Ha	andiHal	er) vs. Placebo	
205.117			
Tiotropium	155	n. g. ^b	n. g.
Placebo	96	n. g. b	
205.128			
Tiotropium	148	n. g. ^b	n.g.
Placebo	91	n. g. ^b	
Tiotropium (Ha	andiHal	er) vs. Salmeterol vs. Placebo	
205.130			
Tiotropium	183	8 (4,4)	n. g.
Salmeterol	175	7 (4,0)	
Placebo	145	4 (2,8)	
205.137			
Tiotropium	155	4 (2,6)	n. g.
Salmeterol	151	3 (2,0)	
Placebo	151	6 (4,0)	
Tiotropium (Ha	andiHal	er) vs. Ipratropium	
205.126A			
Tiotropium	146	13 (8,9)	$0,198^{c}$
Ipratropium	66	10 (15,2)	
205.126B			
Tiotropium	108	n. g. ^b	n. g.
Ipratropium	50	n. g. ^b	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

Tabelle 54 stellt die Ergebnisse zur Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten dar. Die Daten wurden in 6 Studien als Anzahl der Tage mit Einschränkung und in 1 Studie als Anzahl

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung.

b: Nur OC-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).

N: Patientenzahl; OC: observed cases

der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten ausgewertet. In der Studie FOR258F2402 wurde mittels eines Fragebogens ein Score erhoben, bei dem der Grad der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten abgefragt wurde. Verglichen wurde der mittlere Fragebogen-Score während der Studiendauer. Ein höherer Wert dieses Scores bedeutete eine stärkere Einschränkung, negative Effektschätzer also bessere Werte der Patienten unter Tiotropium (zur Methodik der Erhebung aller Instrumente zur Erhebung der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten siehe Tabelle 94 in Anhang F).

Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten

	N^a	Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [Tage]
Studie Intervention		Mittelwert (SD)
Tiotropium (HandiH	laler) vs. Pl	acebo
205.117		
Tiotropium	155	n. g. ^b
Placebo	96	n. g. ^b
205.128		
Tiotropium	148	n. g. ^b
Placebo	91	n. g. ^b
205.214 (MISTRAL)		
Tiotropium	30^{c}	Nicht geplant
Placebo	31^c	
Tiotropium (HandiH	laler) vs. Fo	ormoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo
FOR258F2402		Mittlerer Fragebogen–Score während Studiendauer (SD)
Tiotropium	212	0,90 (0,65)
Tiotropium / For	201	0,90 (0,64)
Formoterol	206	0,96 (0,69)
Placebo	206	1,02 (0,63)
		Gruppenunterschiede:
		Tio vs. P $p = 0.056^d$
		Tio / For vs. For $p = 0.364^d$
		Tio vs. For $p = 0.361^{d}$

Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten (Fortsetzung)

Studie Intervention	N ^a	Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [Tage] Mittelwert (SD)
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. l	indacaterol vs. Placebo
CQAB149B2335s (IN	HANCE)	
		Anteil der Tage <u>ohne</u> Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [% (SE)]
Tiotropium	385	46,8 (1,71)
Indacaterol 150 µg	384	48,7 (1,71)
Indacaterol 300 µg	378	49,6 (1,72)
Placebo	355	41,6 (1,74)
		Gruppenunterschiede Differenz [95 %-KI]; p-Wert
		Tio vs. P 5,2 [1,2; 9,2]; 0,011
		Tio vs. Ind 150µg -1,9 [-5,8; 2,0]; 0,347
		Tio vs. Ind 300 μg -2,8 [-6,7; 1,2]; 0,168
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. S	Salmeterol vs. Placebo
205.130		
Tiotropium	183	28 (15,3)
Salmeterol	174	25 (14,4)
Placebo	145	29 (20,0)
205.137		
Tiotropium	155	24 (15,5)
Salmeterol	149	26 (17,4)
Placebo	152	25 (16,4)
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. S	Salmeterol
205.389 (POET) ^e		
Tiotropium	437	Nicht geplant
Salmeterol	510	

Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten (Fortsetzung)

Studie Intervention	N^a	Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [Tage] Mittelwert (SD)
Tiotropium (Hand	iHaler) vs. Ip	ratropium
205.126A		
Tiotropium	148	33 (22,3)
Ipratropium	66	10 (15,2)
		$p < 0.001^{d}$
205.126B		
Tiotropium	108	n. g. ^b
Ipratropium	50	n. g. ^b

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

For: Formoterol; Ind: Indacaterol; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; OC: observed cases; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; P: Placebo; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Tio: Tiotropium; vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo: Endpunkte zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten

Endpunkte zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten wurden in insgesamt 7 placebokontrollierten Studien erhoben, bei denen Tiotropium ausschließlich mit dem HandiHaler appliziert wurde.

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)

Hinsichtlich des WPAI zeigte sich in der Studie 205.365 lediglich bei der Größe "Gesundheitsbedingte Einschränkung der täglichen Aktivitäten" ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo, und zwar zugunsten Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Die Effektgröße (SMD [95 %-KI]) betrug -0,20 [-0,39; -0,01]. Das 95 %-Konfidenzintervall für die Effektgröße lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Nur OC-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.

c: Zahl der Studienteilnehmer, die einer Arbeit nachgingen oder Arbeit suchten.

d: Eigene Berechnung, t-Test.

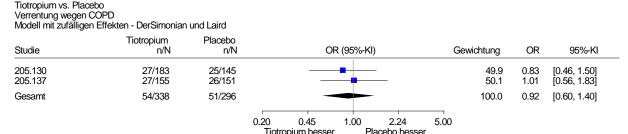
e: In der Studie wurden für diesen Endpunkt nur die Patienten mit mindestens einer Exazerbation ausgewertet, die bei Studienbeginn einer Arbeit nachgingen.

Daher ergibt sich anhand der durch den WPAI erhobenen Größen kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten.

Beschäftigungsstatus

Abbildung 51 bis Abbildung 53 zeigen die Meta-Analysen der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Beschäftigungsstatus der Studienteilnehmer, bedingt durch COPD (Verrentung, Arbeitslosigkeit, Arbeitsunfähigkeit). Für 2 weitere placebokontrollierte Studien, in denen diese Endpunkte erhoben wurden, lagen aufgrund eines hohen Anteils von Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, keine verwertbaren Daten vor (Studien 205.117 und 205.128).

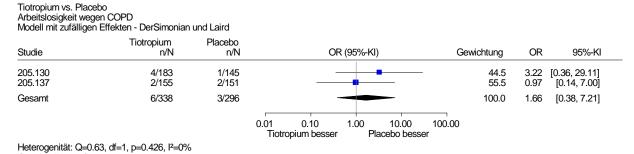
Keine der 3 Meta-Analysen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich anhand des COPD-bedingten Beschäftigungsstatus kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten.



Heterogenität: Q=0.22, df=1, p=0.641, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-0.40, p=0.690, Tau=0

Abbildung 51: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD verrenteten Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus



Gesamteffekt: Z Score=0.67, p=0.500, Tau=0

Abbildung 52: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitslosen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo
Arbeitsunfähigkeit wegen COPD
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird
Tiotropium
Placeb

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137	8/183 4/155	4/145 6/151		52.5 47.5	1.61 0.64	[0.48, 5.46] [0.18, 2.32]
Gesamt	12/338	10/296		100.0	1.04	[0.42, 2.57]
			0.10 0.32 1.00 3.16 Tiotropium besser Placebo besser	10.00		

Heterogenität: Q=1.04, df=1, p=0.307, l²=4.0% Gesamteffekt: Z Score=0.08, p=0.933, Tau=0.131

Abbildung 53: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitsunfähigen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

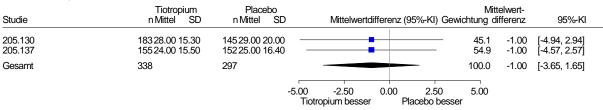
Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

In insgesamt 6 placebokontrollierten Studien wurden Daten zur Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten in Form von 3 Studienendpunkten (Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten, mittlerer Fragebogen-Score zur Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten und Anzahl der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten) erhoben.

Abbildung 54 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zur Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten. Für 2 weitere placebokontrollierte Studien, in denen dieser Endpunkt erhoben wurde, lagen aufgrund eines hohen Anteils der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, keine verwertbaren Daten vor (Studien 205.117 und 205.128).

Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tiotropium vs. Placebo Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.00, df=1, p=1.000, l^2 =0% Gesamteffekt: Z Score=-0.74, p=0.459, Tau=0

Abbildung 54: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Hinsichtlich des Ausmaßes der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten, erhoben mit einem Fragebogen, zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo.

Hinsichtlich des Anteils der Tage ohne Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten zeigte sich in der Studie INHANCE für den Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Dieses Ergebnis wird jedoch nicht bestätigt durch die vorher genannten Ergebnisse zu den Tagen mit Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten und zum Ausmaß der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten. Die Patientenzahl der 3 entsprechenden Studien übersteigt die der Studie INHANCE, zudem wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial aller 4 Studien mit verwertbaren Daten zur Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten als hoch bewertet.

Zusammenfassend ergibt sich anhand der in den Studien erhobenen Endpunkte zur Untersuchung der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten.

Tiotropium vs. Placebo: Gesamtaussage zu den Endpunkten zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten

Anhand der in den Studien erhobenen Endpunkte zur Untersuchung der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder der alltagspraktischen Aktivitäten ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

Hinsichtlich des Ausmaßes der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten, erhoben mit einem Fragebogen, zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Daher ergibt sich anhand eines Fragebogens zum Ausmaß der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird, hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Tiotropium vs. Formoterol und Tiotropium vs. Indacaterol: Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

Anhand eines Fragebogens zum Ausmaß der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten beziehungsweise anhand des Anteils der Tage ohne Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten zeigte sich in der Studie FOR258F2402 beziehungsweise INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Vergleiche Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Formoterol sowie Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg beziehungsweise 300 µg.

Daher ergibt sich anhand der in den Studien erhobenen Endpunkte zur Untersuchung der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten kein Beleg für einen Zusatznutzen von

Tiotropium gegenüber Formoterol und gegenüber Indacaterol hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Tiotropium vs. Ipratropium: Beschäftigungsstatus und Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

Hinsichtlich des Beschäftigungsstatus der Studienteilnehmer, bedingt durch die COPD (Verrentung, Arbeitslosigkeit oder Arbeitsunfähigkeit), zeigte sich in der Studie 205.126A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Ipratropium. Hinsichtlich der Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten ergab sich hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tiotropium. Für die Studie 205.126B lagen zu diesem Vergleich jeweils keine verwertbaren Daten vor. Das statistisch signifikante Ergebnis zur Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten basiert auf nur einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial. Daher ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit anhand der Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten (untersuchter Zeitraum: 12 Monate).

Tiotropium vs. Salmeterol: Endpunkte zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten

Endpunkte zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten wurden in 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol erhoben, bei denen Tiotropium ausschließlich mit dem HandiHaler appliziert wurde.

Beschäftigungsstatus

Abbildung 55 bis Abbildung 57 zeigen die Meta-Analysen der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol zum Beschäftigungsstatus der Studienteilnehmer, bedingt durch die COPD (Verrentung, Arbeitslosigkeit, Arbeitsunfähigkeit).

Die beiden Meta-Analysen zur Verrentung und Arbeitsunfähigkeit zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der Meta-Analyse zur Arbeitslosigkeit zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Für beide Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen. Zusammenfassend ergibt sich anhand der erhobenen Endpunkte zur Untersuchung des COPD-bedingten Beschäftigungsstatus kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten.

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tiotropium vs. Salmeterol

Verrentung wegen COPD
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137	27/183 27/155	19/175 21/151		49.4 50.6	1.42 1.31	[0.76, 2.66] [0.70, 2.43]
Gesamt	54/338	40/326		100.0	1.36	[0.88, 2.12]
			0.20 0.45 1.00 2.24 Tiotropium besser Salmeterol bessel	 5.00 r		

Heterogenität: Q=0.04, df=1, p=0.851, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=1.37, p=0.170, Tau=0

Abbildung 55: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD verrenteten Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol Arbeitslosigkeit wegen COPD Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N		Ol	R (95%-KI)	Gev	vichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137	4/183 2/155	3/175 8/151			-			50.7 49.3	1.28 0.23	[0.28, 5.81] [0.05, 1.12]
			0.01 Tiotr	0.10 opium besser	1.00 Sa	10.00 almeterol be	100.00 esser			

Heterogenität: Q=2.37, df=1, p=0.124, l2=57.8%

Abbildung 56: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitslosen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol Arbeitsunfähigkeit wegen COPD

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137	8/183 4/155	7/175 3/151		68.1 31.9	1.10 1.31	[0.39, 3.09] [0.29, 5.94]
Gesamt	12/338	10/326		100.0	1.16	[0.49, 2.73]
			0.10 0.32 1.00 3.16 Tiotropium besser Salmeterol bess	10.00 ser		

Heterogenität: Q=0.03, df=1, p=0.852, l2=0% Gesamteffekt: Z Score=0.34, p=0.734, Tau=0

Abbildung 57: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Salmeterol

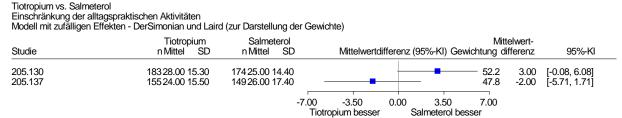
KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitsunfähigen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

Abbildung 58 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol zur Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten.

In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Für beide Studien

lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen. Daher ergibt sich anhand der Anzahl der Tage mit Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten.



Heterogenität: Q=4.13, df=1, p=0.042, l²=75.8%

Abbildung 58: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: Gesamtaussage zu den Endpunkten zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten

Anhand der in den Studien erhobenen Endpunkte zur Untersuchung der Fähigkeit zur Ausübung des Berufs oder der alltagspraktischen Aktivitäten ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

5.3.4.3 Zusammenfassung und Gesamtaussage zu den Endpunkten zur körperlichen Belastbarkeit

Daten zur Messung der körperlichen Belastbarkeit durch die Erhebung der Leistungsfähigkeit beziehungsweise durch die Erhebung der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten wurden in jeweils 9 Studien erhoben, in denen Tiotropium ausschließlich durch den HandiHaler appliziert wurde.

Hinsichtlich der Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung zeigte sich in der 6-Monats-Studie 205.230 für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. In der längeren, zweijährigen Studie EXACTT mit der 5-fachen Anzahl von Studienteilnehmern wurde dieses Ergebnis nicht bestätigt. Auch hinsichtlich der übrigen Endpunkte zur Erhebung der Leistungsfähigkeit zeigte sich in den Studien zu diesem Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie INHANCE zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Tage ohne Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieses Ergebnis wurde in den

anderen 3 Studien, für die verwertbare Daten zur Einschränkung der alltagspraktischen Fähigkeiten vorlagen und die zusammengenommen eine höhere Patientenzahl aufwiesen, nicht bestätigt. Zudem hatten alle 4 Studien bezogen auf diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial.

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich in der Studie Jia 2008 für den Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Dieses Ergebnis basiert jedoch auf nur einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial. Daher ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest.

In der Studie 205.126A zeigte sich hinsichtlich der Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tiotropium gegenüber Ipratropium. Dieses Ergebnis basiert jedoch auf nur einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial. Daher ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit anhand der Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten.

Da diese Ergebnisse zum Vergleich von Tiotropium und Ipratropium widersprüchlich sind, ergibt sich daraus kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Bei allen weiteren untersuchten Vergleichen zeigte sich in den vorliegenden Studien beziehungsweise Meta-Analysen entweder ein statistisch nicht signifikanter beziehungsweise ein nicht relevanter Effekt oder eine bedeutsame Heterogenität in einer Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung.

Daraus ergibt sich zusammenfassend kein Beleg für einen Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

5.3.4.4 Gesamtergebnis zur körperlichen Belastbarkeit

Daten zur körperlichen Belastbarkeit wurden in insgesamt 12 Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten und in einer 2-Jahres-Studie erhoben, bewertet wurden Instrumente zur Messung der Leistungsfähigkeit und der Fähigkeit zur Ausübung des Berufs oder der alltagspraktischen Aktivitäten.

Aus den Vergleichen Tiotropium vs. Placebo, Formoterol, Indacaterol, Ipratropium und Salmeterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol vs. einer Formoterol-Monotherapie ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

5.3.5 COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Insgesamt 2 der 25 eingeschlossenen Studien untersuchten Endpunkte zur Erfassung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, eine Studie zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch Respimat) vs. Placebo und eine Studie zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol. Zu den übrigen Vergleichen lagen keine Daten zu diesem Endpunkt vor. In beiden Studien war die Auswertung der Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nicht bereits in der Studienkonzeption geplant. Aus diesem Grund wurden die Endpunkte als Konstrukte diverser Standardbegriffe des Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)-Codes angelegt, d. h. es handelte sich jeweils um eine Auswertung der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse. Für beide Studien wurde zum einen ein Konstrukt aus tödlichen und nicht tödlichen Ereignissen und zum anderen ein Konstrukt aus ausschließlich tödlichen Ereignissen ausgewertet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte ist Tabelle 55 zu entnehmen. In der Studie POET wurden diese Endpunkte vor Entblindung des Datensatzes eingeführt, während es sich bei der Studie 205.372 um eine Auswertung nach Studienende handelte. Insbesondere deshalb wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studie 205.372 als hoch eingestuft. In diesen Studien wurde nicht der Überlebensstatus von Abbrechern nach Ablauf der geplanten Behandlungsdauer geprüft bzw. dieser wurde nicht berichtet. Dies wird bei einem Mortalitätsendpunkt aber als notwendig angesehen, gerade unter Berücksichtigung von Abbruchraten von ca. 17 % bei den beiden Studien. Da in jedes der dargestellten Konstrukte maßgeblich Todesfälle eingehen, wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für beide Studien als hoch eingestuft.

Tabelle 55: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt	
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo						
205.372	niedrig	ja	nein ^a	nein ^b	nein ^c	hoch	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol							
205.389 (POET)	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch	
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	·		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			·	

a: Keine Nachbeobachtung der Studienabbrecher.

b: In der (veröffentlichten) Synopse wird ein Ergebniswert für diesen Endpunkt angegeben, der im Studienbericht nur im zusammenfassenden Ergebnisteil, aber in keiner Tabelle zu finden ist.

c: Die Analysen wurden post hoc durchgeführt.

Die Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität finden sich in Tabelle 56. Als Erstes wird die Zahl der Ereignisse für den gesamten Endpunkt genannt, danach jeweils zur Information die Werte für die einzelnen MedDRA-Kategorien, aus denen sich der Endpunkt zusammensetzt. Zur genauen Zusammensetzung der Endpunkte siehe Tabelle 94 in Anhang F.

Tabelle 56: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (vom Prüfarzt berichtet)

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b n (%)	Gruppenunterschied Test minus Placebo RR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle HR ^c [KI]; p-Wert
Tiotropium (Respin	nat) vs. P	lacebo		
205.372				
Kardiovaskulärer En (Kombination der na		en MedDRA-Beg	riffe)	
Tiotropium	1952	32 (1,6)	1,12 [0,67; 1,86]; 0,662	
Placebo	1965	28 (1,4)		
Herzerkrankunge	n (tödlich	e)		
Tiotropium	1952	19 (1,0)	1,86 [0,87; 4,01]; 0,111	
Placebo	1965	10 (0,5)		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	1952	2 (0,1)	1,96 [0,18; 21,62]; 0,583	
Placebo	1965	1 (0,1)		
Gefäßerkrankung	en (tödlic	he)		
Tiotropium	1952	0 (0)	n. g.	
Placebo	1965	1 (0,1)		
Myokardinfarkt (Kombinat	ion von MedDRA	a-Begriffen)	
Tiotropium	1952	7 (0,4)	0,69 [0,26; 1,80]; 0,443	
Placebo	1965	10 (0,5)		
Schlaganfall (Ko	mbination	von MedDRA-Be	egriffen)	
Tiotropium	1952	9 (0,5)	0,98 [0,39; 2,47]; 0,966	
Placebo	1965	9 (0,5)		
Plötzlicher Herzte	bc			
Tiotropium	1952	0 (0)	n.g.	
Placebo	1965	0 (0)		
Herztod				
Tiotropium	1952	0 (0)	n. g.	
Placebo	1965	0 (0)		

Tabelle 56: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (vom Prüfarzt berichtet) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b n (%)	Gruppenunterschied Test minus Placebo RR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle HR ^c [KI]; p-Wert
Kardiovaskulärer En (Kombination der na				
Tiotropium	1952	22 (1,1)	1,80 [0,89; 3,63]; 0,102	
Placebo	1965	12 (0,6)		
Herzerkrankunge	n			
Tiotropium	1952	19 (1,0)	1,86 [0,87; 4,01]; 0,111	
Placebo	1965	10 (0,5)		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	1952	2 (0,1)	1,96 [0,18; 21,62]; 0,583	
Placebo	1965	1 (0,1)		
Gefäßerkrankung	en			
Tiotropium	1952	0 (0)	n.g.	
Placebo	1965	1 (0,1)		
Myokardinfarkt (Kombinat	tion von MedDRA	A-Begriffen)	
Tiotropium	1952	4 (0,2)	1,31 [0,29; 5,84]; 0,726	
Placebo	1965	3 (0,2)		
Schlaganfall (Kon	mbination	von MedDRA-Be	egriffen)	
Tiotropium	1952	1 (0,1)	n.g.	
Placebo	1965	0 (0)		
Plötzlicher Herzte	od			
Tiotropium	1952	0 (0)	n.g.	
Placebo	1965	0 (0)		
Herztod				
Tiotropium	1952	0 (0)	n.g.	
Placebo	1965	0 (0)		

Tabelle 56: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (vom Prüfarzt berichtet) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b n (%)	Gruppenunterschied Test minus Placebo RR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle HR ^c [KI]; p-Wert
Tiotropium (Handi	Haler) vs.	Salmeterol		
205.389 (POET)				
Kardiovaskulärer En (Kombination der na		en MedDRA-Beg	riffe)	
Tiotropium	3707	52 (1,4)		1,10 [0,74; 1,64]; 0,635
Salmeterol	3669	46 (1,3)		
Herzerkrankunge	n (tödlich	e)		
Tiotropium	3707	21 (0,6)		RR ^d : 1,07 [0,58; 2,00]; 0,821
Salmeterol	3669	19 (0,5)		
Myokardinfarkt (Kombinat	ion von MedDRA	a-Begriffen)	
Tiotropium	3707	25 (0,7)		RR ^d : 1,52 [0,81; 2,85]; 0,191
Salmeterol	3669	16 (0,4)		
Schlaganfall (Ko	mbination	von MedDRA-Be	egriffen)	
Tiotropium	3707	13 (0,4)		0,90 [0,42; 1,92]; 0,792
Salmeterol	3669	14 (0,4)		
Plötzlicher Herzto	od			
Tiotropium	3707	0 (0)		n. g.
Salmeterol	3669	$1 \ (< 0,1)$		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	3707	0 (0)		n. g.
Salmeterol	3669	2 (0,1)		
Gefäßerkrankunge	en (tödlich	e)		
Tiotropium	3707	1 (< 0,1)		RR ^d :0,49 [0,04; 5,36]; 0,556
Salmeterol	3669	2 (0,1)		
Herztod				
Tiotropium	3707	0 (0)		
Salmeterol	3669	0 (0)		

Tabelle 56: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (vom Prüfarzt berichtet) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Nª	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b n (%)	Gruppenunterschied Test minus Placebo RR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle HR ^c [KI]; p-Wert
Kardiovaskulärer End (Kombination der nac				
Tiotropium	3707	24 (0,6)		0,90 [0,52; 1,57]; 0,709
Salmeterol	3669	26 (0,7)		
Herzerkrankunger	1			
Tiotropium	3707	21 (0,6)		RR ^d : 1,07 [0,58; 2,00]; 0,821
Salmeterol	3669	19 (0,5)		
Myokardinfarkt (I	Kombinat	ion von MedDRA	-Begriffen)	
Tiotropium	3707	6 (0,2)		RR ^d : 0,73 [0,25; 2,10]; 0,558
Salmeterol	3669	8 (0,2)		
Schlaganfall (Kon	nbination	von MedDRA-Be	egriffen)	
Tiotropium	3707	2 (0,1)		RR ^d : 0,97 [0,14; 6,90]; 0,977
Salmeterol	3669	2 (0,1)		
Plötzlicher Herztoo	i			
Tiotropium	3707	0 (0)		n. g.
Salmeterol	3669	1 (< 0,1)		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	3707	0 (0)		n. g.
Salmeterol	3669	2 (0,1)		
Gefäßerkrankunge	n			
Tiotropium	3707	$1 \ (< 0,1)$		RR ^d : 0,49 [0,04; 5,36]; 0,556
Salmeterol	3669	2 (0,1)		
Herztod				
Tiotropium	3707	0 (0)		
Salmeterol	3669	0 (0)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

HR: Hazard Ratio; KI: 95 %-Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Die Patienten mit multiplen Ereignissen werden für den kombinierten Endpunkt nur einmal gezählt, die Anzahl der Patienten im kombinierten Endpunkt ist nicht gleich der Summe einzelner Komponenten.

c: Das geplante Effektmaß war das Hazard Ratio aus der Cox-Regression.

d: Keine Angaben zum HR vorhanden.

In Tabelle 56 sind zwar zur Information auch die Werte zu den den Gesamtendpunkt ergebenden MedDRA-Begriffen beziehungsweise Subkonstruktionen dargestellt, die folgende Bewertung stützt sich aber auf die Auswertungen des jeweiligen Gesamtendpunktes.

Tiotropium vs. Placebo: kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Hinsichtlich der beiden kardiovaskulären Endpunkte (inklusive und exklusive nicht tödlicher Ereignisse) zeigte sich in der Studie 205.372 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo (Applikation durch Respimat). Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Tiotropium vs. Salmeterol: kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Hinsichtlich der beiden kardiovaskulären Endpunkte (inklusive und exklusive nicht tödlicher Ereignisse) zeigte sich in der Studie POET jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Salmeterol.

Die dargestellten Ergebnisse der Studie POET stützen sich auf die UE-Klassifizierung, so wie sie vom Prüfarzt berichtet wurde. Daneben wurde auch eine Auswertung anhand der Ergebnisse der UE-Klassifizierung durch ein Adjudizierungskomitee durchgeführt (kardiovaskulärer Endpunkt – nur tödliche Ereignisse). Hier zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse (siehe Anhang E, Tabelle 69).

Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Gesamtergebnis COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in 2 Studien erhoben, verwendet wurden verschiedene Auswertungen der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse.

Bei den untersuchten Vergleichen Tiotropium vs. Placebo und Tiotropium vs. Salmeterol zeigte sich in den vorliegenden Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, gemessen anhand verschiedener Auswertungen der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse.

5.3.6 COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu den Endpunkten COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität dargestellt.

5.3.6.1 COPD-bedingte Letalität

In insgesamt 4 der 25 eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse berichtet, die Aussagen zum patientenrelevanten Endpunkt COPD-bedingte Letalität erlauben. In allen Studien handelte es sich dabei um Auswertungen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse,

wobei einzelne beziehungsweise mehrere Standardbegriffe des MedDRA-Codes herangezogen wurden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist Tabelle 57 zu entnehmen. In 3 der 4 Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet (Studien FOR258F2404, UPLIFT und 205.372). In diesen Studien wurde der Überlebensstatus von Abbrechern nach Ablauf der geplanten Behandlungsdauer nicht geprüft beziehungsweise nicht berichtet. Dies wird bei einem Mortalitätsendpunkt aber als notwendig angesehen, gerade unter Berücksichtigung einer Abbruchrate von ca. 12 % bis ca. 35 % in den Studien. In den Studien UPLIFT und 205.372 handelte es sich zudem um Konstrukte aus mehreren MedDRA-Begriffen, bei denen unklar war, ob diese Auswertungen vorab geplant waren. Daher wurde das Verzerrungspotenzial dieser Studien als hoch eingestuft.

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur COPDbedingten Letalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Placebo- L	angzeitstudie				
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Tiotropium (Respimat)	vs. Placebo					
205.372	niedrig	ja	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Formotero	l vs. Tiotropiu	m/Formoterol	vs. Placebo		
FOR258F2402	niedrig	nein ^c	nein ^d	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Salmeterol					
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Keine Nachbeobachtung der Studienabbrecher.

Die Ergebnisse zur COPD-bedingten Letalität finden sich in Tabelle 58. In den Studien UPLIFT, 205.372 und FOR258F2402 handelte es sich um Konstrukte aus mehreren MedDRA-Begriffen. In der Studie FOR258F2402 entsprach dies der studienspezifischen Definition einer Exazerbation. In der Studie POET wurden die Todesfälle ausgewertet, die dem MedDRA-Begriff "COPD" zugeordnet wurden. Zur genauen Zusammensetzung der Endpunkte siehe Tabelle 94 in Anhang F.

b: Die verwendete Konstruktion "COPD exacerbation\$" bestand aus diversen MedDRA-Begriffen. Es ist unklar, ob diese Konstruktion vorab geplant war.

c: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

d: Nachbeobachtung der Studienabbrecher nicht berichtet.

Tabelle 58: Ergebnisse zur COPD-bedingten Letalität (adjudiziert)

Studie Gruppe	N^a	Todesfälle n (%)	Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler) v	s. Placebo- L	angzeitstudie	
205.235 (UPLIFT)			
Tiotropium	2986	120 (4,0)	RR: 0,79 [0,62; 1,01]; 0,060
Placebo	3006	150 (5,0)	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
Tiotropium (Respimat) vs.	Placebo		
205.372			
Tiotropium	1952	5 (0,3)	$p = 0.506^{b}$
Placebo	1965	3 (0,2)	
Tiotropium (HandiHaler) v	s. Formotero	ol vs. Tiotropium / Foi	moterol vs. Placebo
FOR258F2402			
Tiotropium	221	0 (0)	
Tiotropium / Formoterol	207	0 (0)	
Formoterol	210	0 (0)	
Placebo	209	0 (0)	
Tiotropium (HandiHaler) v	s. Salmetero		
205.389 (POET)			
Tiotropium	3707	11 (0,3)	RR: 0,64 [0,30; 1,37]; 0,248
Salmeterol	3669	17 (0,5)	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

Tiotropium vs. Placebo: COPD-bedingte Letalität

Hinsichtlich des Endpunkts zur COPD-bedingten Letalität zeigte sich in der 4-Jahres-Studie UPLIFT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Die einjährige Studie 205.372, bei der Tiotropium mit dem Respimat appliziert wurde, erbrachte das gleiche Ergebnis. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der COPD-bedingten Letalität.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: COPD-bedingte Letalität

Hinsichtlich des Endpunkts zur COPD-bedingten Letalität trat in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein Todesfall auf. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der COPD-bedingten Letalität, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Eigene Berechnung, Fisher's exakter Test.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Tiotropium vs. Formoterol und vs. Salmeterol: COPD-bedingte Letalität

Hinsichtlich des Endpunkts zur COPD-bedingten Letalität trat in der Studie FOR258F2402 kein Todesfall auf und in der Studie POET zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Untersucht wurden die Vergleiche Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Formoterol und Tiotropium vs. Salmeterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Formoterol sowie gegenüber Salmeterol hinsichtlich der COPD-bedingten Letalität. Allerdings basiert dieses Ergebnis im Fall des Komparators Formoterol auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur COPD-bedingten Letalität

Daten zur COPD-bedingten Letalität wurden in 4 Studien erhoben.

Bei allen untersuchten Vergleichen, nämlich

- Tiotropium vs. Placebo,
- Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol,
- Tiotropium vs. Formoterol und
- Tiotropium vs. Salmeterol,

zeigte sich in den vorliegenden Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder es trat kein Todesfall in den Studien auf. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber den untersuchten Komparatoren hinsichtlich der COPD-bedingten Letalität, gemessen anhand verschiedener Auswertungen der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse. Allerdings basiert dieses Ergebnis im Fall der beiden Vergleiche mit Formoterol auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

5.3.6.2 Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in 23 der bewerteten Studien berichtet. Es lagen aber keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor. Bei den Studien Fang 2008 und Jia 2008 lagen trotz der Erhebung unerwünschter Ereignisse keine Daten zu diesem Endpunkt vor.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieses Endpunktes ist Tabelle 59 zu entnehmen. Bei Abbruchraten, die im Bereich von 10 bis zu 41 % lagen, ist es notwendig, der Gefahr einer Verzerrung beim Endpunkt Mortalität zu begegnen. Eine Möglichkeit besteht darin, dass der Überlebensstatus von Abbrechern nach Ablauf der geplanten Behandlungsdauer geprüft wird. Dies wurde nur in 4 Studien (UPLIFT, EXACTT, 205.372 und POET) durchgeführt. In allen anderen Studien wurde keine Nachbeobachtung der Studienabbrecher durchgeführt. Daher wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial dieser Studien als hoch eingestuft.

Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt		
Tiotropium (HandiHale	,	, ,	, ,					
205.117	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
205.128	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
205.214 (MISTRAL)	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch		
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
205.247	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
205.256 (TIPHON)	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch		
205.259 (SAFE)	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch		
205.266	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch		
205.270	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
205.365	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch		
Tiotropium (HandiHale Tiotropium / Salmetero			Fluticason					
Fang 2008	hoch ^d		Leine Bewertung	, es lagen ke	ine Daten vor.			
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Placebo- l	Langzeitstudie	2					
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
Tiotropium (Respimat)	vs. Placebo							
205.254	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
205.255	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch		
205.372	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig		
1205.14	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch		
Tiotropium (HandiHale Placebo	Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs.							
FOR258F2402	niedrig	neine	nein ^f	ja	ja	hoch		
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Indacater	ol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^g	nein ^a	ja	ja	hoch		

Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Fortsetzung)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. Salmetero	l vs. Placebo				
205.130	niedrig	ja	nein ^{a,}	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. Salmetero	l				
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHa	aler) vs. Ipratropiu	ım				
205.126A	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
205.126B	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Jia 2008	hoch ^h	ŀ	Keine Bewertung	g, es lagen ke	eine Daten vor.	

- a: Nachbeobachtung der Studienabbrecher nicht ausreichend.
- b: Nachbeobachtung der Studienabbrecher nicht in Auswertung berücksichtigt.
- c: Ausmaß der Nachbeobachtung der Studienabbrecher unklar.
- d: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar.
- e: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.
- f: Nachbeobachtung der Studienabbrecher nicht berichtet.
- g: Tiotropium-Arm unverblindet.
- h: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar, unklare Zuteilungsverdeckung.

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität finden sich in Tabelle 60. Trotz der Erhebung unerwünschter Ereignisse fehlten bei den Studien Fang 2008 und Jia 2008 jegliche Angaben zu diesem Endpunkt. Bei der Mehrzahl der Studien wurde ausschließlich die gleiche Auswertung wie für andere unerwünschte Ereignisse durchgeführt, d. h. es wurden nur zum Tode führende Ereignisse einbezogen, deren Beginn in der Zeit unter Behandlung lag. Zusätzlich wurde in allen Studien auch noch ein Nachbeobachtungszeitraum von einigen Wochen nach Absetzen der Medikation – zumeist 30 Tage – miteingeschlossen. Zu den Studien 205.372, UPLIFT, EXACTT und POET lagen darüber hinaus weitere Auswertungen der Todesfälle in den Studien vor. Die jeweilige Auswertung dieser 4 Studien mit dem geringsten Verzerrungspotenzial ist als primäre Grundlage der Bewertung in Tabelle 60 abgebildet. Dabei handelt es sich um die Auswertung, bei der auch Todesfälle eingeschlossen sind, die aus einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis innerhalb der geplanten Behandlungszeit resultierten, d. h. inklusive einer (möglichst langen) Nachbeobachtung der Studienabbrecher. Sämtliche Auswertungen dieser 4 Studien sind in Tabelle 61 dargestellt.

Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	$\mathbf{N^a}$	Todesfälle ^b
Gruppe		n (%)
Tiotropium (HandiHaler) vs. Pl	acebo	
205.117		
Tiotropium	279	3 (1,1)
Placebo	191	5 (2,6)
205.128		
Tiotropium	271	4 (1,5)
Placebo	180	2 (1,1)
205.214 (MISTRAL)		
Tiotropium	500	7 (1,4)
Placebo	510	8 (1,6)
205.230 (Tiotropium Rehabilitation		
Tiotropium	55	1 (1,8) ^c
Placebo	53	0 (0)
205.247		
Tiotropium	117	0 (0)
Placebo	117	0 (0)
205.256 (TIPHON)		
Tiotropium	266	3 (1,1)
Placebo	288	6 (2,1)
205.259 (SAFE)		
Tiotropium	608	13 (2,1)
Placebo	305	2 (0,7)
205.266		
Tiotropium	914	22 (2,4)
Placebo	915	19 (2,1)
205.270		
Tiotropium	69	1 (1) ^c
Placebo	73	2 (3) ^c
205.365		
Tiotropium	238	0 (0)
Placebo	219	0 (0)
Tiotropium vs. keine Behandlu Tiotropium / Salmeterol / Flutio		/ Fluticason
Fang 2008		
Tiotropium + Sal / Flu	40	n. g.
Tiotropium	40	n. g.
Sal / Flu	40	n.g.
Unbehandelt	41	n.g.

Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N^a	Todesfälle ^b n (%)
Tiotropium (HandiHaler) vs. Place	ebo- Langzeit	, ,
205.235 (UPLIFT)		
Tiotropium	2986	467 ^d (15,6)
Placebo	3006	514 ^d (17,1)
		$p = 0.058^{e}$
205.368 (EXACTT)		
Tiotropium	260	$8^f(3,1)$
Placebo	259	$11^{f}(4,2)$
		$p = 0.497^{g}$
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo	0	
205.254		
Tiotropium	332	7 (2,1)
Placebo	319	5 (1,6)
205.255		
Tiotropium	338	5 (1,5)
Placebo	334	0 (0,0)
205.372		
Tiotropium	1952	$57^{d}(2,8)$
Placebo	1965	$44^{d}(2,2)$
1205.14		
Tiotropium	427	2 (0,5)
Placebo	429	5 (1,2)
Tiotropium (HandiHaler) vs. Form Placebo	noterol vs. Ti	otropium / Formoterol vs.
FOR258F2402		
Tiotropium	221	0 (0)
Tiotropium / Formoterol	207	0 (0)
Formoterol	210	0 (0)
Placebo	209	1 (0,5)
Tiotropium (HandiHaler) vs. Inda	caterol vs. Pla	acebo
CQAB149B2335s (INHANCE)		
Tiotropium	415	2 (0,5)
Indacaterol 150 µg	416	1 (0,2)
Indacaterol 300 µg	416	0 (0)
Placebo	418	0 (0)
		Tio vs. Ind 150 μ g p = 0,584 ^g
		Tio vs. Ind 300 μ g p = 0,170 ^g

Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N ^a Todesfälle ^b n (%)	
Tiotropium (HandiHaler) vs	s. Salmeterol vs. Placebo)
205.130		
Tiotropium	209	0 (0)
Salmeterol	213	3 (1,4)
Placebo	201	4 (2,0)
205.137		
Tiotropium	193	1 (0,5)
Salmeterol	192	3 (1,6)
Placebo	199	1 (0,5)
Tiotropium (HandiHaler) vs	s. Salmeterol	
205.389 (POET)		
Tiotropium	3707	$70^{\rm h}(1,9)$
Salmeterol	3669	82 ^h (2,2)
Tiotropium (HandiHaler) vs	s. Ipratropium	
205.126A		
Tiotropium	191	5 (2,6)
Ipratropium	97	3 (3,1)
205.126B		
Tiotropium	165	4 (2,4)
Ipratropium	82	0 (0)
Jia 2008		
Tiotropium	101	n.g.
Ipratropium	101	n. g.

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Wenn nicht anders gekennzeichnet: Todesfälle während der Behandlung plus 7 bis 30 Tage Nachbeobachtung.
- c: Prozentsatz errechnet.
- d: Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage.
- e: p-Wert aus Cox-Regression.
- f: Todesfälle während der geplanten Behandlungsdauer.
- g: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).
- h: Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer.

Ind: Indacaterol; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht genannt; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; Tio: Tiotropium; vs.: versus

Tabelle 61: Gesamtmortalität – Auswertungen verschiedener Nachbeobachtungszeiten

Studie Gruppe	N	Todesfälle n (%)	Gruppenvergleich HR [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Placebo		
205.235 (UPLIFT)			
Tod während der Behand	lungsdauer		
Tiotropium	2986	361 (12,1)	0,83 [0,72; 0,95]; 0,010
Placebo	3006	400 (13,3)	
Tod während der Behand	lungsdauer plus 30 Tag	ge	
Tiotropium	2986	374 (12,5)	0,85 [0,74; 0,98]; 0,024
Placebo	3006	402 (13,4)	
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der Behandlungsdau	uer plus 30 Tage
Tiotropium	2986	381 (12,8)	0,84 [0,73; 0,97]; 0,016
Placebo	3006	411 (13,7)	
Tod während der geplante	en Behandlungsdauer		
Tiotropium	2986	430 (14,4)	0,87 [0,76; 0,99]; 0,034
Placebo	3006	491 (16,3)	
Tod während der geplante	en Behandlungsdauer j	olus 30 Tage	
Tiotropium	2986	446 (14,9)	0,89 [0,79; 1,02]; 0,086
Placebo	3006	495 (16,5)	
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der geplanten Behar	ndlungsdauer plus 30 Tage
Tiotropium	2986	467 (15,6)	0,89 [0,78; 1,00]; 0,058
Placebo	3006	514 (17,1)	
205.368 (EXACTT)			
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der Behandlungsdau	uer plus 30 Tage
Tiotropium	260	6 (2,3)	n. g. [n. g.]; $p > 0.999^a$
Placebo	259	6 (2,3)	0. [2-], 1
Tod während der geplante	en Behandlungsdauer		
Tiotropium	260	8 (3,1)	n. g. [n. g.]; 0,497°
Placebo	259	11 (4,2)	

Tabelle 61: Gesamtmortalität – Auswertungen verschiedener Nachbeobachtungszeiten (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Todesfälle n (%)	Gruppenvergleich HR [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium (Respimat)	vs. Placebo		
205.372			
Tod während der Behandl	ungsdauer plus 1 Tag		
Tiotropium Placebo	1952 1965	30 (1,5) 19 (1,0)	n. g. [n. g.]; 0,116 ^b
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der Behandlung plu	s 1 Tag
Tiotropium Placebo	1952 1965	41 (2,1) 26 (1,3)	n. g. [n. g.]; 0,065 ^b
Tod während der Behandl	ungsdauer plus 30 Tag	ge	
Tiotropium Placebo	1952 1965	44 (2,3) 31 (1,6)	n. g. [n. g.]; 0,131 ^b
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der Behandlungsda	uer plus 30 Tage
Tiotropium Placebo	1952 1965	50 (2,6) 34 (1,7)	n. g. [n. g.]; 0,078 ^b
Tod während der geplante	n Behandlungsdauer		
Tiotropium Placebo	1952 1965	52 (2,7) 38 (1,9)	n. g. [n. g.]; 0,136 ^b
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der geplanten Beha	ndlungsdauer
Tiotropium Placebo	1952 1965	54 (2,8) 42 (2,1)	n. g. [n. g.]; 0,216 ^b
Tod während der geplante	n Behandlungsdauer p	olus 30 Tage	
Tiotropium Placebo	1952 1965	52 (2,8) 43 (2,2)	n. g. [n. g.]; 0,351 ^b
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der geplanten Beha	ndlungsdauer plus 30 Tage
Tiotropium Placebo	1952 1965	57 (2,8) 44 (2,2)	n. g. [n. g.]; 0,191 ^b

Tabelle 61: Gesamtmortalität – Auswertungen verschiedener Nachbeobachtungszeiten (Fortsetzung)

Studie Gruppe			Gruppenvergleich HR [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Salmeterol		
205.389 (POET)			
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der Behandlungsda	auer
Tiotropium Salmeterol	3707 3669	44 (1,2) 52 (1,4)	n. g. [n. g.]; 0,412 ^b
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der Behandlungsda	auer plus 30 Tage
Tiotropium Salmeterol	3707 3669	66 (1,8) 73 (2,0)	HR: 0,85 [0,61; 1,19]; 0,352 RR: 0,88 [0,63; 1,22]; 0,444
Beginn des zum Tode füh geplanten Behandlungsda		ihrend der geplanten Beh	andlungsdauer und Tod während der
Tiotropium Salmeterol	3707 3669	64 (1,7) 78 (2,1)	RR: 0,81 [0,58; 1,13]; 0,214
Beginn des zum Tode füh	renden Ereignisses wä	ihrend der geplanten Beh	andlungsdauer
Tiotropium Salmeterol	3707 3669	70 (1,9) 82 (2,2)	n. g. [n. g.]; 0,325 ^b

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo: Gesamtmortalität

Abbildung 59 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Gesamtmortalität für die 18 Studien mit verwertbaren Daten und einer Dauer von 6 bis 12 Monaten. Im Gegensatz zum sonstigen Vorgehen wurde hier als Effektmaß nicht das Odds Ratio gewählt. Es wurde die Risikodifferenz verwendet, da dieses Maß auch geeignet ist für den hier vorliegenden Fall, dass es in Studien keine Todesfälle gab.

Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Auswertung der Studie 205.372 ohne Nachbeobachtung der Studienabbrecher (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 77 in Anhang E).

a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).

b: Eigene Berechnung, Fisher's exakter Test.

Daher ergibt sich aus den Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten kein Beleg für einen Effekt von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität.

In der Langzeitstudie UPLIFT (4 Jahre) zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo wurden insgesamt 6 verschiedene Auswertungen zur Gesamtmortalität durchgeführt (siehe Tabelle 61). Bei den 3 Auswertungen ohne Nachbeobachtung der Studienabbrecher, d. h. der Ereignisse innerhalb der Behandlungsdauer im Gegensatz zur geplanten Behandlungsdauer, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Diese Auswertungen sind aufgrund der fehlenden Nachbeobachtung der Studienabbrecher als potenziell verzerrt anzusehen, insbesondere da der Anteil der Studienabbrecher in den Behandlungsgruppen deutlich unterschiedlich war (Tiotropium 37 %, Placebo 45 %). In 2 der 3 Auswertungen mit geringerem Verzerrungspotenzial, d. h. unter Einbeziehung der Nachbeobachtung der Studienabbrecher, zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund dessen ergab sich in der Studie UPLIFT kein Beleg für einen Effekt von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität.

In der Langzeitstudie EXACTT (2 Jahre) zeigte sich für die Gesamtmortalität jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Dies gilt für beide durchgeführten Auswertungen, d. h. mit und ohne Nachbeobachtung der Abbrecher (siehe Tabelle 61).

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität.

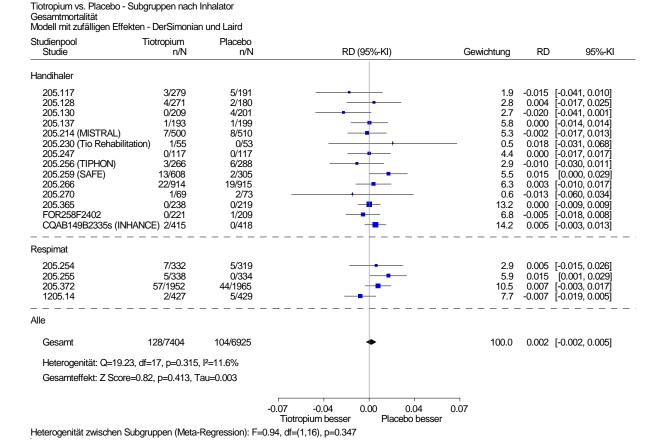


Abbildung 59: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo (RD)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Gesamtmortalität

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität trat in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein Todesfall auf. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: Gesamtmortalität

In der Studie Fang 2008 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Salmeterol und Fluticason vs. einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason wurden keine Daten zu Todesfällen berichtet. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Tiotropium vs. Formoterol: Gesamtmortalität

In der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Formoterol trat kein Todesfall auf. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Formoterol hinsichtlich der Gesamtmortalität. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

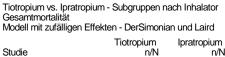
Tiotropium vs. Indacaterol: Gesamtmortalität

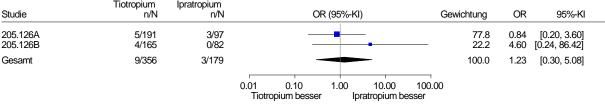
Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Indacaterol hinsichtlich der Gesamtmortalität. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

Tiotropium vs. Ipratropium: Gesamtmortalität

Abbildung 60 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Endpunkt Gesamtmortalität. In die Meta-Analyse gingen nur 2 der Studien zu diesem Vergleich ein, weil für die Studie Jia 2008 keine verwertbaren Daten vorlagen.

Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Gesamtmortalität. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.





Heterogenität: Q=1.09, df=1, p=0.296, l^2 =8.3% Gesamteffekt: Z Score=0.28, p=0.777, Tau=0.355

Abbildung 60: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Ipratropium

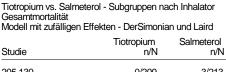
KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: Gesamtmortalität

Abbildung 61 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Endpunkt Gesamtmortalität. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Auswertung der Studie POET ohne Nachbeobachtung der Studienabbrecher (Beginn des zum

Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 78 in Anhang E).

Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Gesamtmortalität.



Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137 205.389 (POET)	0/209 1/193 70/3707	3/213 3/192 82/3669		1.1 1.9 96.9	0.14 0.33 0.84	[0.01, 2.80] [0.03, 3.18] [0.61, 1.16]
Gesamt	71/4109	88/4074	•	100.0	0.81	[0.59, 1.11]
			0.00 0.03 1.00 31.62 Tiotropium besser Salmeterol bess	1000.00 ser		

Heterogenität: Q=1.98, df=2, p=0.372, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-1.30, p=0.193, Tau=0

Abbildung 61: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Daten zur Gesamtmortalität wurden in 23 Studien berichtet. In 2 weiteren Studien lagen trotz der Erhebung unerwünschter Ereignisse keine Daten vor.

In der Langzeitstudie UPLIFT (4 Jahre) wurden insgesamt 6 verschiedene Auswertungen zum Vergleich von Tiotropium vs. Placebo durchgeführt. Zwar zeigten 3 Analysen ohne Nachbeobachtung der Studienabbrecher mindestens bis zum Ende der geplanten Behandlungsdauer einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. In 2 der 3 Auswertungen mit Nachbeobachtung der Studienabbrecher, also in den als valider angesehenen Auswertungen, zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Beide Auswertungen der zweiten Langzeitstudie EXACTT zeigten – ebenso wie die Meta-Analyse der 18 Studien mit einer Dauer zwischen 6 und 12 Monaten – keinen statistisch signifikanten Unterschied zu diesem Vergleich.

Bei den weiteren untersuchten Vergleichen, nämlich

- Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol,
- Tiotropium vs. Formoterol,
- Tiotropium vs. Indacaterol,
- Tiotropium vs. Ipratropium und
- Tiotropium vs. Salmeterol,

zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied, es trat kein Todesfall auf oder es lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität gegenüber den untersuchten Komparatoren. Allerdings basiert dieses Ergebnis im Fall der Vergleiche mit Formoterol, Indacaterol und Ipratropium auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

5.3.6.3 Gesamtergebnis COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität

Daten zu diesen beiden Endpunkten wurden in insgesamt 23 Studien berichtet. In 2 weiteren Studien lagen trotz der Erhebung unerwünschter Ereignisse keine Daten zur Gesamtmortalität vor. Für die Endpunkte kamen verschiedene Auswertungen aus der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse zur Anwendung.

Aus den Vergleichen Tiotropium vs. Placebo, Formoterol, Indacaterol und Salmeterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol vs. einer Formoterol-Monotherapie sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason vs. Salmeterol und Fluticason ergibt sich weder hinsichtlich der COPD-bedingten Letalität noch hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber den untersuchten Komparatoren.

5.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) operationalisiert.

Das Verzerrungspotenzial der Daten zu unerwünschten Ereignissen, die in allen 25 bewerteten Studien erhoben wurden, ist Tabelle 62 zu entnehmen. Bei 2 dieser Studien (Fang 2008 und Jia 2008) lagen keine verwertbaren Daten vor, da die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nur narrativ und unsystematisch dargestellt wurden. Für 4 Studien lag aufgrund fehlender Verblindung beziehungsweise aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor.

Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Placebo					
205.117	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.128	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.214 (MISTRAL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.247	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.256 (TIPHON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.259 (SAFE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.266	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.270	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.365	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHale Tiotropium / Salmetero Fang 2008			Fluticason ja	unklar ^c	ja	hoch
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Placebo- l	Langzeitstudie	<u> </u>			
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (Respimat)	vs. Placebo					
205.254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.255	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.372	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1205.14	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Formoter	ol vs. Tiotropi	um/Formoter	ol vs. Placeb	0	
FOR258F2402	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHale	er) vs. Indacater	ol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein ^e	ja	ja	ja	hoch

Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt	
Tiotropium (HandiHa							
205.130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
205.137	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol							
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium							
205.126A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
205.126B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig	
Jia 2008	hoch ^f	nein ^g	ja	unklar ^c	ja	hoch	

a: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar.

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen finden sich in Tabelle 63.

b: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung.

c: Nur narrative, unsystematische Darstellung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

d: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

e: Tiotropium-Arm unverblindet.

f: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Zuteilungsverdeckung unklar.

g: Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Studie Intervention	N^a	Pat. mit mindestens einem schwer- wiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Studienabbruch wegen unerwünsch- ter Ereignisse n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünsch- ten Ereignis n (%)
Tiotropium (HandiHaler	r) vs. Placel	bo		
205.117				
Tiotropium	279	57 (20,4)	23 (8,2)	258 (92,5)
Placebo	191	43 (22,5)	25 (13,1)	183 (95,8)
205.128				
Tiotropium	271	42 (15,5)	30 (11,1)	237 (87,5)
Placebo	180	35 (19,4)	25 (13,9)	155 (86,1)
205.214 (MISTRAL)				
Tiotropium	500	90 (18,0)	15 (3,0)	232 (46,4)
Placebo	510	100 (19,6)	18 (3,5)	230 (45,1)
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)				
Tiotropium	55	7 (12,7)	9 (16,4)	36 (65,5)
Placebo	53	8 (15,1)	9 (17,0)	39 (73,6)
205.247				
Tiotropium	117	7 (6,0)	9 (7,7)	27 (23,1)
Placebo	117	10 (8,5)	7 (6,0)	30 (25,6)
205.256 (TIPHON)				
Tiotropium	266	42 (15,8)	5 (1,9)	162 (60,9)
Placebo	288	38 (13,2)	16 (5,6)	193 (67,0)
205.259 (SAFE)				
Tiotropium	608	112 (18,4)	70 (11,5)	480 (78,9)
Placebo	305	43 (14,1)	37 (12,1)	226 (74,1)
205.266				
Tiotropium	914	162 (17,7)	100 (10,9)	n. g.
Placebo	915	156 (17,0)	158 (17,3)	n. g.
205.270				
Tiotropium	69	16 (23,2)	7 (10,1)	52 (75,4)
Placebo	73	13 (17,8)	13 (17,8)	61 (83,6)
205.365				
Tiotropium	238	10 (4)	4 (2)	95 (40)
Placebo	219	11 (5)	6 (3)	98 (45)

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie Intervention	N ^a	Pat. mit mindestens einem schwer- wiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Studienabbruch wegen unerwünsch- ter Ereignisse n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünsch- ten Ereignis n (%)
Tiotropium vs. keine Beha Tiotropium / Salmeterol / J		n vs. Salmeterol / Flutica	ason	
Fang 2008				
Tiotropium + Sal / Flu Tiotropium Sal / Flu Unbehandelt	40 40 40 41	n. g. ^b n. g. ^b n. g. ^b n. g. ^b	n. g. b n. g. b n. g. b n. g. b	n. g. ^b n. g. ^b n. g. ^b n. g. ^b
			n. g.	n. g.
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Place	00- Langzeitstudie		
205.235 (UPLIFT) Tiotropium Placebo	2986 3006	1540 (51,6) 1509 (50,2) p = 0,289°	618 (20,7) 735 (24,5) p < 0,001°	2764 (92,6) 2774 (92,3) p = 0,696°
205.368 (EXACTT)				
Tiotropium Placebo	260 259	$63 (24,2) 59 (22,8) p = 0,731^{c}$	22 (8,5) 39 (15,1) p = 0,021c	$ \begin{array}{l} 195 \ (75,0) \\ 193 \ (74,5) \\ p = 0.935^c \end{array} $
Tiotropium (Respimat) vs.	Placebo			
205.254				
Tiotropium Placebo	332 319	45 (13,6) 54 (16,9)	31 (9,3) 47 (14,7)	240 (72,3) 236 (74,0)
205.255				
Tiotropium Placebo	338 334	63 (18,6) 56 (16,8)	36 (10,7) 74 (22,2)	265 (78,4) 266 (79,6)
205.372				
Tiotropium Placebo	1952 1965	342 (17,5) 336 (17,1)	136 (7,0) 149 (7,6)	1369 (70,1) 1361 (69,3)
1205.14				
Tiotropium Placebo	427 429	35 (8,2) 43 (10,0)	18 (4,2) 30 (7,0)	254 (59,5) 261 (60,8)
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Form	oterol vs. Tiotropium / F	Formoterol vs. Placebo	
FOR258F2402				
Tiotropium Tiotropium / Formoterol Formoterol Placebo	221 207 210 209	10 (4,5) 10 (4,8) 8 (3,8) 11 (5,3) Tio/For vs. For p = 0,648°	11 (5,0) 8 (3,9) 6 (2,9) 8 (3,8) Tio/For vs. For p = 0,584°	79 (35,7) 70 (33,8) 72 (34,3) 82 (39,2) Tio/For vs. For p = 0,931°
		Tio vs. For $p = 0,774^{c}$	Tio vs. For $p = 0.268^{\circ}$	Tio vs. For $p = 0.790^{c}$

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie Intervention	N ^a	Pat. mit mindestens einem schwer- wiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Studienabbruch wegen unerwünsch- ter Ereignisse n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünsch- ten Ereignis n (%)
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Indac	aterol vs. Placebo		
CQAB149B2335s (INHA	NCE)			
Tiotropium Indacaterol 150 μg Indacaterol 300 μg Placebo	415 416 416 418	34 (8,2) 35 (8,4) 32 (7,7) 35 (8,4) Tio vs. Ind 300 µg $p = 0.943^{c}$ T vs. I 300 µg $p = 0.853^{c}$	$17 (4,1)$ $30 (7,2)$ $24 (5,8)$ $45 (10,8)$ Tio vs. Ind 150 µg $p = 0.053^{c}$ Tio vs. Ind 300 µg $p = 0.289^{c}$	279 (67,2) 277 (66,6) 273 (65,6) 266 (63,6) Tio vs. Ind 150 μ g $p = 0,899^{c}$ Tio vs. Ind 300 μ g $p = 0,639^{c}$
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Salme	terol vs. Placebo		
205.130				
Tiotropium Salmeterol Placebo	209 213 201	21 (10,0) 27 (12,7) 28 (13,9)	12 (5,7) 29 (13,6) 36 (17,9)	169 (80,9) 163 (76,5) 163 (81,1)
205.137				
Tiotropium Salmeterol Placebo	193 192 199	16 (8,3) 23 (12,0) 27 (13,6)	17 (8,8) 31 (16,1) 28 (14,1)	129 (66,8) 142 (74,0) 144 (72,4)
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Salme	terol		
205.389 (POET)				
Tiotropium Salmeterol	3707 3669	545 (14,7) 606 (16,5)	260 (7,0) 289 (7,9)	n. g. n. g.
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Ipratr	opium		
205.126A				
Tiotropium Ipratropium	191 97	27 (14,1) 26 (26,8)	21 (11,0) 11 (11,3)	174 (91,1) 90 (92,8)
205.126B				
Tiotropium Ipratropium	165 82	30 (18,2) 20 (24,4)	14 (8,5) 11 (13,4)	144 (87,3) 72 (87,8)
Jia 2008 Tiotropium Ipratropium	101 101	n. g. ^b n. g. ^b	n. g. ^b n. g. ^b	n. g. ^b n. g. ^b

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

For: Formoterol; Ind: Indacaterol; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht genannt; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; P: Placebo; Tio: Tiotropium; vs.: versus

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Es wurden nur einzelne Fälle unerwünschter Ereignisse genannt.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).

5.3.7.1 Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE wurden in 23 der bewerteten Studien berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt finden sich jeweils in Tabelle 62 und Tabelle 63 auf Seite 243 ff.

Tiotropium vs. Placebo: Patienten mit mindestens einem SUE

Abbildung 62 zeigt die Meta-Analyse der 18 Studien mit verwertbaren Daten und einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE.

Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant.

Auch in den beiden Langzeitstudien UPLIFT (4 Jahre) und EXACTT (2 Jahre) zeigte sich für diesen Endpunkt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo.

Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE.

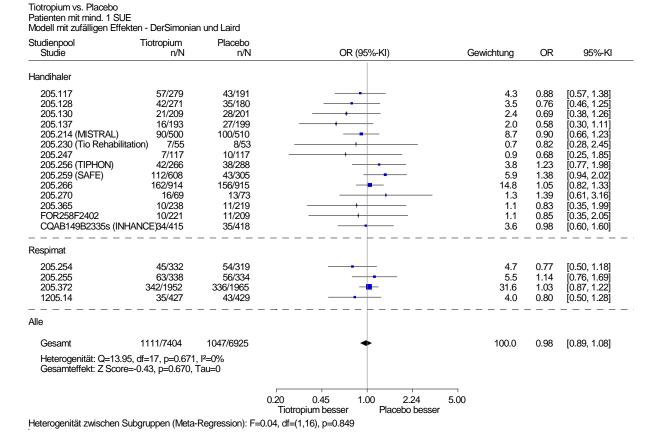


Abbildung 62: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem SUE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Patienten mit mindestens einem SUE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: Patienten mit mindestens einem SUE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE lagen in der Studie Fang 2008 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Salmeterol und Fluticason vs. einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason keine Daten vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Tiotropium vs. Formoterol: Patienten mit mindestens einem SUE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Formoterol hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE.

Tiotropium vs. Indacaterol: Patienten mit mindestens einem SUE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE.

Tiotropium vs. Ipratropium: Patienten mit mindestens einem SUE

Abbildung 63 zeigt die Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE.

Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium.

In beiden Studien waren auch Patienten eingeschlossen, bei denen Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden. Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.3.2.1). Um auszuschließen, dass dieser statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE lediglich durch

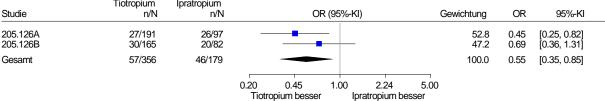
Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen bedingt ist, wurde die UE-Dokumentation in den Studienberichten der 2 Studien darauf hin überprüft, ob es Patienten gab, bei denen ausschließlich Exazerbationen (MedDRA-Begriff "COPD Exacerbation") als SUE dokumentiert wurden. Bei der Studie 205.126A war dies bei je 6 Teilnehmern in der Tiotropiumgruppe und der Ipratropiumgruppe der Fall. Bei der Studie 205.126B handelte es sich um je 9 Teilnehmer pro Gruppe. Zu beachten ist hierbei, dass die Tiotropiumgruppe in beiden Studien jeweils die doppelte Zahl an Patienten enthielt wie die Ipratropiumgruppe.

Abbildung 64 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE, wobei jeweils die Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE angegeben waren. In dieser Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2) und es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen.

Zu diesem Vergleich lagen zudem keine Daten aus der Studie Jia 2008 vor.

Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE.





Heterogenität: Q=0.90, df=1, p=0.343, l^2 =0% Gesamteffekt: Z Score=-2.66, p=0.008, Tau=0

Abbildung 63: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem SUE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Ipratropium Patienten mit mind. 1 SUE (ohne Exazerbationen) Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Ipratropium n/N		0	R (95%-KI))	Ge	wichtung	OR	95%-KI
205.126A	21/191	20/97	0.20	0.45	1.00	2.24 ratropium be	5.00	54.6	0.48	[0.24, 0.93]
205.126B	21/165	11/82	Tiotro	opium bessel	r pi		esser	45.4	0.94	[0.43, 2.06]

Heterogenität: Q=1.69, df=1, p=0.194, l²=40.8%

Abbildung 64: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium, Meta-Analyse ohne Patienten mit ausschließlich Exazerbationen als SUE

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem SUE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: Patienten mit mindestens einem SUE

Abbildung 65 zeigt die Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE.

Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium.

In allen drei Studien waren auch Patienten eingeschlossen, bei denen Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden. Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.3.2.1). Um auszuschließen, dass der statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE lediglich durch Unterschiede hinsichtlich Exazerbationen bedingt ist, wurde die UE-Dokumentation in den Studienberichten der drei Studien darauf hin überprüft, ob es Patienten gab, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden. Bei der Studie 205.130 war dies bei 3 Teilnehmern in der Tiotropiumgruppe und bei 10 in der Salmeterolgruppe der Fall. Bei der Studie 205.137 handelte es sich um 7 beziehungsweise 8 Teilnehmer (MedDra-Begriff "COPD Exacerbation").

Die UE-Auswertung der Studie POET zeigte zwar die Anzahl der Patienten, für die eine Exazerbation (MedDRA-Begriff "Chronic obstructive pulmonary disease") als SUE dokumentiert wurde (270 im Tiotropiumarm und 335 im Salmeterolarm). Da der Studienbericht aber keine Listen mit individuellen Patientendaten enthielt, konnte für diese Studie, die rund 90 % der Patientendaten dieses Vergleichs repräsentiert, nicht geprüft werden, wie viele dieser Patienten weitere SUE erlitten hatten. Es war deshalb nicht möglich, eine Auswertung der SUE ohne Berücksichtigung derjenigen Patienten durchzuführen, für die ausschließlich Exazerbationen als SUE dokumentiert waren. Somit war es auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, eine adäquate Bewertung des Vergleichs Tiotropium vs. Salmeterol hinsichtlich dieses Endpunkts durchzuführen. Zusammenfassend ergibt sich aus dem Ergebnis zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol.



Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130 205.137 205.389 (POET)	21/209 16/193 545/3707	27/213 23/192 606/3669	-	4.0 3.3 92.7	0.77 0.66 0.87	[0.42, 1.41] [0.34, 1.30] [0.77, 0.99]
Gesamt	582/4109	656/4074	•	100.0	0.86	[0.76, 0.97]
			0.20 0.45 1.00 2.24 5.00 Tiotropium besser Salmeterol besser			

Heterogenität: Q=0.74, df=2, p=0.692, l^2 =0% Gesamteffekt: Z Score=-2.45, p=0.014, Tau=0

Abbildung 65: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem SUE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE

Daten zu diesem Endpunkt lagen aus insgesamt 23 Studien vor.

In der Meta-Analyse zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. In beiden Studien waren auch Patienten eingeschlossen, bei denen Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden. Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt. Es wurde eine Meta-Analyse unter Ausschluss der Patienten, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE angegeben waren, angefertigt. In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium.

In der Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum gleichen Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. In alle 3 Studien waren wie beim Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium auch Patienten eingeschlossen, bei denen Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden. Es war anhand der vorliegenden Daten der Studie POET, die rund 90 % der Patientendaten dieses Vergleichs repräsentiert, nicht möglich, die Patienten aus der Auswertung auszuschließen, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE angegeben waren. Somit war es nicht möglich, eine adäquate Bewertung des Vergleichs Tiotropium vs. Salmeterol hinsichtlich dieses Endpunkts durchzuführen. Daher wurde aus dem Ergebnis zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol abgeleitet.

Bei den übrigen untersuchten Vergleichen zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied oder es lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber einer der weiteren Vergleichsbehandlungen.

5.3.7.2 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Daten zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE wurden in 23 der bewerteten Studien berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt finden sich jeweils in Tabelle 62 und Tabelle 63 auf Seite 243 ff.

Tiotropium vs. Placebo: Studienabbruch wegen UE

Abbildung 66 zeigt die Meta-Analyse der 18 Studien mit verwertbaren Daten und einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Anteil der Studienabbrecher wegen UE.

Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

In der Meta-Analyse aller Studien zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Nach einer visuellen Bewertung der Meta-Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die beiden Studien mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial (FOR258F2402 und INHANCE) durchgeführt, die aber ebenfalls eine bedeutsame Heterogenität zeigte (p > 0,2, siehe Abbildung 79 in Anhang E). Es ließ sich auch kein anderer Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Zwar zeigten die Effektschätzer in 16 der 18 Studien in die gleiche Richtung, da aber das Gewicht der Studien mit statistisch signifikantem Effekt weniger als 50 % betrug, wurde dies nicht als eindeutige Ergebnisrichtung interpretiert.

In den beiden Langzeitstudien UPLIFT (4 Jahre) und EXACTT (2 Jahre) zeigte sich jeweils ein für diesen Vergleich statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Tiotropium (Applikation durch HandiHaler).

Da ein Vorteil von Tiotropium im Vergleich zu Placebo hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wenig plausibel erscheint, wurden anhand der Dokumentation in den jeweiligen Studienberichten die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt hatten, analysiert. Diese Analyse zeigte eine Ungleichverteilung COPD-bedingter Abbruchgründe (z. B. Exazerbation, Dyspnoe) zugunsten von Tiotropium. Durch die Berücksichtigung von Ausprägungen der Grunderkrankung bei den Studienabbruchgründen bildet dieser Endpunkt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo einen mangelnden Nutzen von Placebo, nicht aber einen Schaden von Tiotropium durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab. Ausprägungen der Grunderkrankung, z. B. Exazerbationen, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt betrachtet, der oben beschriebene Effekt ist damit bereits berücksichtigt.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE.

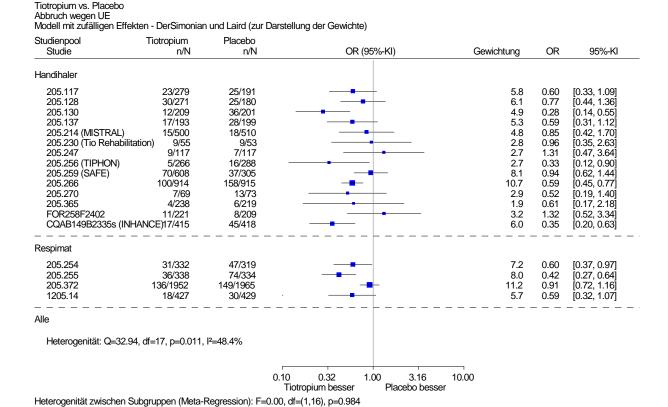


Abbildung 66: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Studienabbruch wegen UE

Hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: Studienabbruch wegen UE

Hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE lagen in der Studie Fang 2008 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Salmeterol und Fluticason vs. einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason keine Daten vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Tiotropium vs. Formoterol: Studienabbruch wegen UE

Hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation

durch HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Formoterol hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE.

Tiotropium vs. Indacaterol: Studienabbruch wegen UE

Hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE.

Tiotropium vs. Ipratropium: Studienabbruch wegen UE

Abbildung 67 zeigt die Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE.

Die Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zu diesem Vergleich lagen zudem keine Daten aus der Studie Jia 2008 vor.

Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE.

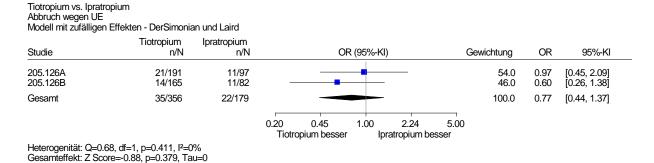


Abbildung 67: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Ipratropium

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: Studienabbruch wegen UE

Abbildung 68 zeigt die Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE.

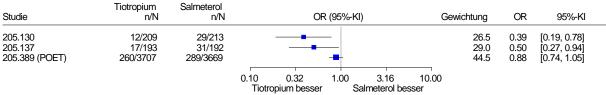
In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität. Nach einer visuellen Bewertung der Meta-Analyse wurde eine Analyse der Studien gruppiert nach Studiendauer durchgeführt, die zeigte, dass diese Heterogenität nicht durch die Studiendauer bedingt ist (p > 0,2, siehe Abbildung 80 in Anhang E). Es ließ sich auch kein anderer Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Es war aber eine

eindeutige Ergebnisrichtung der Einzelstudien zugunsten Tiotropium zu erkennen; das Gewicht von 2 Studien mit statistisch signifikantem Effekt betrug mehr als 50 %. Darüber hinaus wiesen alle Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial bei diesem Endpunkt auf. Daher ergibt sich ein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Salmeterol hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE zugunsten Tiotropium.

In allen drei Studien waren auch Patienten eingeschlossen, bei denen Exazerbationen als Abbruchgrund dokumentiert wurden. Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.3.2.1). Um auszuschließen, dass der statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE lediglich durch Exazerbationen bedingt ist, wurde die UE-Dokumentation in den Studienberichten der drei Studien darauf hin überprüft, ob als ausschließlicher Abbruchgrund auch Exazerbationen dokumentiert wurden. Bei der Studie 205.130 war dies bei 4 Teilnehmern in der Tiotropiumgruppe und bei 13 in der Salmeterolgruppe der Fall. Bei der Studie 205.137 handelte es sich um 9 beziehungsweise 13 Patienten. Als Grund wurde jeweils MedDRA-Begriff "COPD Exacerbation" dokumentiert.

Die UE-Auswertung der Studie POET zeigte zwar die Anzahl der Patienten, für die eine Verschlechterung der behandelten Erkrankung (MedDRA-Begriff "Chronic obstructive pulmonary disease") als Abbruchgrund dokumentiert wurde (99 im Tiotropiumarm und 126 im Salmeterolarm). Da der Studienbericht aber keine Listen mit individuellen Patientendaten enthielt, konnte bei dieser Studie, die rund 90 % der Patientendaten dieses Vergleichs repräsentiert, nicht geprüft werden, wie viele dieser Patienten noch weitere Abbruchgründe hatten. Es war deshalb nicht möglich, eine Auswertung der Abbruchgründe wegen UE ohne die Patienten, für die ausschließlich eine Verschlechterung der COPD als Abbruchgrund dokumentiert war, durchzuführen. Somit war es auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, eine adäquate Bewertung des Vergleichs Tiotropium vs. Salmeterol hinsichtlich dieses Endpunkts durchzuführen. Daher wurde aus dem Ergebnis zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol abgeleitet.





Heterogenität: Q=7.42, df=2, p=0.024, l2=73.1%

Abbildung 68: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Studienabbruch wegen UE

Daten zu diesem Endpunkt lagen aus insgesamt 23 Studien vor.

In den beiden Langzeitstudien zeigte sich zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE für den Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Tiotropium. Eine Betrachtung der UE-Dokumentation zeigte aber eine Ungleichverteilung COPD-bedingter Abbruchgründe zugunsten von Tiotropium. Der Endpunkt bildet durch diese Art der Auswertung einen mangelnden Nutzen von Placebo, nicht aber einen Schaden von Tiotropium durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab. Ausprägungen der Grunderkrankung, z. B. Exazerbationen, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt betrachtet, der oben beschriebene Effekt ist damit bereits berücksichtigt.

In der Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität. Es war aber eine eindeutige Ergebnisrichtung der Einzelstudien zugunsten Tiotropium zu erkennen. In alle 3 Studien waren wie beim Vergleich Tiotropium vs. Placebo auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine Exazerbation als ein Abbruchgrund dokumentiert wurde. Es war anhand der vorliegenden Daten der Studie POET, die rund 90 % der Patientendaten dieses Vergleichs repräsentiert, nicht möglich, die Patienten aus der Auswertung auszuschließen, bei bei denen eine Exazerbation als einziger Abbruchgrund angegeben war. Somit war es nicht möglich, eine adäquate Bewertung des Vergleichs Tiotropium vs. Salmeterol hinsichtlich dieses Endpunkts durchzuführen. Daher wurde aus dem Ergebnis zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol abgeleitet.

Bei den übrigen untersuchten Vergleichen zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE entweder kein statistisch signifikanter Unterschied beziehungsweise eine bedeutsame Heterogenität in einer Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung oder es lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber einer der weiteren Vergleichsbehandlungen.

5.3.7.3 Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurden in 21 der bewerteten Studien berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt finden sich jeweils in Tabelle 62 und Tabelle 63 auf Seite 243 ff.

Tiotropium vs. Placebo: Patienten mit mindestens einem UE

Abbildung 69 zeigt die Meta-Analyse der 17 Studien mit verwertbaren Daten und einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE.

Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0.2), wurden die Studien gemeinsam bewertet. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant.

Auch in den beiden Langzeitstudien UPLIFT (4 Jahre) und EXACTT (2 Jahre) zeigte sich für diesen Endpunkt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.

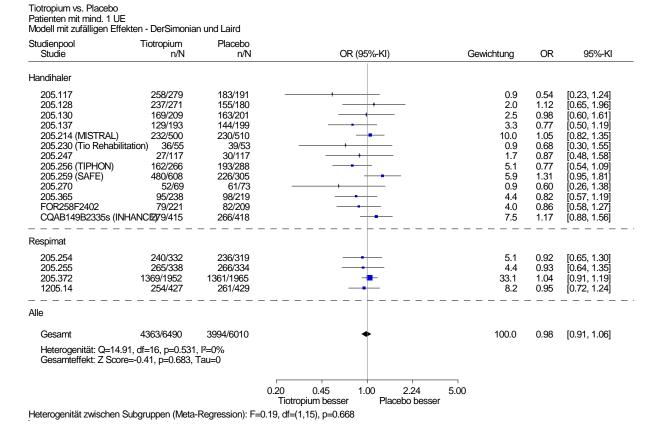


Abbildung 69: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Placebo

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol: Patienten mit mindestens einem UE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. einer Formoterol Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: Patienten mit mindestens einem UE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE lagen in der Studie Fang 2008 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Salmeterol und Fluticason vs. einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason keine Daten vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Tiotropium vs. Formoterol: Patienten mit mindestens einem UE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Formoterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Formoterol anhand des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.

Tiotropium vs. Indacaterol: Patienten mit mindestens einem UE

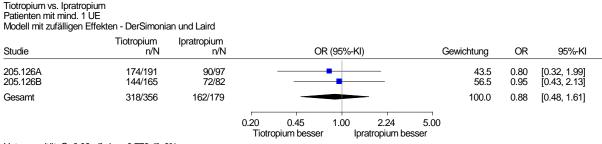
Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE zeigte sich in der Studie INHANCE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und 150 µg Indacaterol sowie zwischen Tiotropium und 300 µg Indacaterol. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.

Tiotropium vs. Ipratropium: Patienten mit mindestens einem UE

Abbildung 70 zeigt die Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE.

Die Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zu diesem Vergleich lagen zudem keine Daten aus der Studie Jia 2008 vor.

Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.



Heterogenität: Q=0.08, df=1, p=0.773, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-0.41, p=0.681, Tau=0

Abbildung 70: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Ipratropium

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol: Patienten mit mindestens einem UE

Abbildung 71 zeigt die Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE.

In der Meta-Analyse aller Studien zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Es war auch keine eindeutige Ergebnisrichtung der beiden Einzelstudien zu erkennen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.

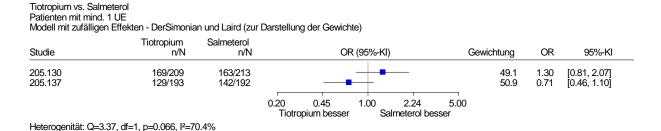


Abbildung 71: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Salmeterol

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE

Daten zu diesem Endpunkt lagen aus insgesamt 21 Studien vor.

Bei allen untersuchten Vergleichen zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE entweder kein statistisch signifikanter Unterschied oder es lag eine bedeutsame Heterogenität in der Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor oder es lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber einer der Vergleichsbehandlungen.

5.3.7.4 Gesamtergebnis zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Verwertbare Daten zu unerwünschten Ereignissen lagen in 23 Studien vor, darunter auch 2 Studien mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten, die Tiotropium mit Placebo verglichen. Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse operationalisiert.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Vergleichen Tiotropium vs. Placebo, Formoterol, Indacaterol, Ipratropium und Salmeterol sowie der Kombination aus Tiotropium und Formoterol vs. einer Formoterol-Monotherapie sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason vs. Salmeterol und Fluticason kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der jeweiligen Vergleichsbehandlung hinsichtlich der oben genannten Endpunkte.

5.3.8 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Es lagen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand in den 25 eingeschlossenen Studien vor.

5.3.9 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung wurde in den eingeschlossenen Studien entweder nicht erhoben oder es wurden keine geeigneten Messinstrumente verwendet.

5.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- COPD-Schweregrad
- Raucherstatus

Es lagen für alle Faktoren Daten in den Studien vor, zumeist aber für jeden Vergleich nur aus jeweils einer Studie. Abgesehen von der Studie 205.372, bei der Tiotropium mit dem Respimat appliziert wurde, lagen nur Subgruppenanalysen aus Studien vor, die mit dem HanidHaler durchgeführt wurden.

Tabelle 64 gibt einen Überblick über die verfügbaren Daten und Ergebnisse. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \le 0.05$). Ein p-Wert zwischen 0.05 und 0.2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Lag ein p-Wert unter 0.2 vor, wurden die Ergebnisse in den jeweiligen Subgruppen betrachtet und die Relevanz der Subgruppenanalyse

in Bezug auf das aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit bewertet. Die jeweiligen Bewertungen sind größtenteils den Fußnoten in Tabelle 64 zu entnehmen.

Da die Untersuchung zur möglichen Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp (HandiHaler und Respimat) expliziter Bestandteil des Auftrags der vorliegenden Nutzenbewertung war, werden die entsprechenden Meta-Regressions-Analysen im Abschnitt zum jeweiligen Endpunkt (Abschnitte 5.3.1 bis 5.3.9) dargestellt.

25.10.2011

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbarer Endpunkt	Vergleich (Studienname) (Subgruppen-Operationalisierung)	Ergebnis Interaktionstest ^a
Geschlecht	Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik nach	1. Tiotropium vs. Placebo (INHANCE)	1: $p = 0.089^b$, MWD [KI]: \circlearrowleft -0.7 [-5,3; 3,8]; \circlearrowleft -7,1 [-13,0; -1,3]
	Geschlecht	2. Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg (INHANCE)	2: $p = 0.126^{\circ}$, MWD [KI]: \circlearrowleft 1,5 [-3,0; 5,9]; \circlearrowleft -4,2 [-10,0; 1,6]
		3. Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg (INHANCE)	3: $p = 0.077^{\circ}$, MWD [KI]: \circlearrowleft 2,4 [-2,0; 6,8]; \circlearrowleft -4,2 [-10,0; 1,7]
	Patienten mit mindestens einer	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214)	1: p = 0,886
	Exazerbation	2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET)	2: p = 0,826
	Zahl der Exazerbationen	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214)	1: $p = 0.143^d$, Wilcoxon: p = 0.002, $p = 0.075$
		2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET)	2: p = 0,207
	SGRQ-Score	Tiotropium vs. Placebo (205.256)	$ p = 0.083^{d}, MWD [KI]: $
	SGRQ-Responder	Tiotropium vs. Placebo (205.256)	p = 0,771
	Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung	Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie EXACTT)	p = 0,567
	Gesamtmortalität	Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) Tiotropium vs. Salmeterol (POET)	1: $p = 0.394$ 2: $p = 0.060^{\circ}$, HR [KI]: 0.72 [0.50; 1.02]; = 1.95 [0.73; 5.20]

25.10.2011

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbarer Endpunkt	Vergleich (Studienname) (Subgruppen-Operationalisierung)	Ergebnis Interaktionstest ^a
Alter	Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik	 Tiotropium vs. Placebo (INHANCE) Tiotropium vs. Indacaterol 150 μg (INHANCE) Tiotropium vs. Indacaterol 300 μg (INHANCE) (< 65; ≥ 65 Jahre) 	1: p = 0,623 2: p = 0,802 3: p = 0,933
	Patienten mit mindestens einer Exazerbation	 Tiotropium vs. Placebo (205.266) (< 61; ≥ 61 bis < 71 Jahre; ≥ 71 Jahre) Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (< 55; ≥ 55 bis < 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) 	1: p = 0,268 2: p = 0,819
	Zahl der Exazerbationen	Tiotropium vs. Salmeterol (POET) $(<55; \ge 55 \text{ bis } < 65 \text{ Jahre}; \ge 65 \text{ bis } < 75 \text{ Jahre}; \ge 75 \text{ Jahre})$	p = 0,726
	Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation	Tiotropium vs. Placebo (205.266) $(<61; \ge 61 \text{ bis } < 71 \text{ Jahre}; \ge 71 \text{ Jahre})$	p = 0,679
	Gesamtmortalität	1. Tiotropium vs. Placebo (205.259, 205.372°, FOR258F2402) (< 65; ≥ 65 Jahre)	1: p = 0,749 ^f
		2. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) (< 55; ≥ 55 bis < 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre)	2: p = 0,541
		3. Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol (FOR258F2402)	3: keine Todesfälle
		4. Tiotropium vs. Formoterol (FOR258F2402) 5. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (< 55; ≥ 55 bis < 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre)	4: keine Todesfälle 5: p = 0,951

25.10.2011

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbarer Endpunkt	Vergleich (Studienname) (Subgruppen-Operationalisierung)	Ergebnis Interaktionstest ^a
Alter	Unerwünschte Ereignisse	1. Tiotropium vs. Placebo (FOR258F2402, INHANCE)	1: $p = 0.554^f$
		2. Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol (FOR258F2402)	2: p = 0,679
		3. Tiotropium vs. Formoterol (FOR258F2402)	3: p = 0,337
		4. Tiotropium vs. Indacaterol 150 μg (INHANCE)	4: p = 0,566
		5. Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg (INHANCE)	5: p = 0,808
		$(<65; \ge 65 \text{ Jahre})$	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1. Tiotropium vs. Placebo (205.259, FOR258F2402, INHANCE)	1: p = 0,054 ^{d, f} , OR [KI]: < 65 0,64 [0,41; 0,99]; ≥ 65 1,42 [0,98; 2,08]
		2. Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol (FOR258F2402)	2: p = 0.513
		3. Tiotropium vs. Formoterol (FOR258F2402)	3: p = 0,698
		4. Tiotropium vs. Indacaterol 150 μg (INHANCE)	4: p = 0,094°, OR [KI]: < 65 0,61 [0,29; 1,28]; ≥ 65 1,44 [0,73; 2,82]
		5. Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg (INHANCE)	5: p = 0,856
		$(<65; \ge 65 \text{ Jahre})$	

25.10.2011

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbarer Endpunkt	Vergleich (Studienname) (Subgruppen-Operationalisierung)	Ergebnis Interaktionstest ^a
COPD-Schweregrad bei Studienbeginn	Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik	1. Tiotropium vs. Placebo (INHANCE) 2. Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg (INHANCE) 3. Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg (INHANCE) (GOLD I und II; GOLD III und IV)	1: p = 0,246 2: p = 0,382 3: p = 0,011°; MWD [KI]: G I / II 3,9 [-0,7; 8,5]; G III / IV -5,5 [-11,0; 0,1]
	TDI Score	Tiotropium vs. Placebo (205.247) ($< 50 \% \text{ FEV}_1$; $\geq 50 \% \text{ FEV}_1$)	p = 0,466
	Patienten mit mindestens einer Exazerbation	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214, 205.266) (< 50 % FEV₁; ≥ 50 % FEV₁)	1: p = 0,599 ^f
		2. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (mit / ohne Langzeitbehandlung mit Sauerstoff)	2: p = 0,964
		3. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (kein / mindestens ein Krankenhausaufenthalt im Vorjahr)	3: p = 0,927
		4. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (GOLD II; III; IV)	4: p = 0,054°; HR [KI]: G II 0,88 [0,79; 0,99]; G III 0,86 [0,77; 0,97]; G IV 0,64 [0,50; 0,81]
	Zahl der Exazerbationen	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214) (< 50 % FEV ₁ ; ≥ 50 % FEV ₁)	1: p = 0,971
		2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (GOLD II; III; IV)	2: p = 0,083 ^b , RR [KI]: G II 0,91 [0,81; 1,01]; G III 0,91 [0,82; 1,01]; G IV 0,70 [0,56; 0,87]

25.10.2011

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbarer Endpunkt	Vergleich (Studienname) (Subgruppen-Operationalisierung)	Ergebnis Interaktionstest ^a
COPD-Schweregrad bei Studienbeginn	Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation	1. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (≤ 35 % FEV₁; 35 %–50 % FEV₁; ≥ 50 % FEV₁)	1: $p = 0,150^d$; OR [KI]: $\leq 35 \%$ FEV ₁ 0,56 [0,36; 0,87]; 35 %-50 % FEV ₁ 1,13 [0,53; 2,43]; $\geq 50 \%$ FEV ₁ 1,20 [0,34; 4,44]
		2. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (mit / ohne Langzeitbehandlung mit Sauerstoff)	2: p = 0,627
		3. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (kein / mindestens ein Krankenhausaufenthalt)	3: p = < 0,05 ^d ; OR [KI]: kein KHA 0,50 [0,31; 0,80]; mindestens ein KHA 1,40 [0,76; 2,60]
	SGRQ-Score	Tiotropium vs. Placebo (205.247, 205.256) (< 50 % FEV₁; ≥ 50 % FEV₁)	$p = 0.876^{f}$
	SGRQ-Responder	Tiotropium vs. Placebo (205.256) (≤ 50 % FEV ₁ ; > 50 % FEV ₁)	p = 0,146 ^d , OR [KI]: ≤ 50 % 1,95 [1,22; 3,11]; > 50 % 1,13 [0,64; 1,99]
	Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung	Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie EXACTT)	p = 0,596
	6-Minuten-Gehtest	Tiotropium vs. Placebo (205.247) (≤ 50 % FEV ₁ ; > 50 % FEV ₁)	p = 0,181°; MWD [KI]: ≤ 50 % FEV ₁ -15,2 [-39,6; 9,2]; > 50 % FEV ₁ 9,1 [-16,8; 35,1]
	Gesamtmortalität	1. Tiotropium vs. Placebo (205.259, 205.372°) (≤ 50 % FEV₁; > 50 % FEV₁)	1: p = 0,927 ^f
		2. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) (GOLD I + II; III; IV)	2: p = 0,725
		3. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (GOLD II; III; IV)	3: p = 655
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Tiotropium vs. Placebo (205.259) (≤ 50 % FEV₁; > 50 % FEV₁)	p = 0,277

25.10.2011

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbarer Endpunkt	Vergleich (Studienname) (Subgruppen-Operationalisierung)	Ergebnis Interaktionstest ^a
Raucherstatus bei	Anteil der Tage mit starker	1. Tiotropium vs. Placebo (INHANCE)	1: p = 0,412
Studienbeginn	COPD-Symptomatik	2. Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg (INHANCE)	2: p = 0,143°; MWD [KI]: Ex-Raucher 1,8 [-2,9; 6,5]; Raucher -3,5 [-8,8; 1,8]
		3. Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg (INHANCE) (Ex-Raucher, Raucher)	3: p = 0,658
	Patienten mit mindestens einer	1. Tiotropium vs. Placebo (205.266)	1: p = 0,292
	Exazerbation	2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (Ex-Raucher, Raucher)	2: p = 0,637
	Zahl der Exazerbationen	Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (Ex-Raucher, Raucher)	p = 0.752
	Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation	Tiotropium vs. Placebo (205.266) (Ex-Raucher, Raucher)	p = 0,450
	Gesamtmortalität	1. Tiotropium vs. Placebo (205.372 ^e)	1: p = 0,761
		2. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) ^g	2: p = 0,061 ^b ; HR [KI]: Ex-Raucher 0,82 [0,71; 0,95]; Raucher 1,08 [0,86; 1,36]
		3. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) ^h	3: p = 0,061 ^b ; HR [KI]: Ex-Raucher 0,77 [0,65; 0,91]; Raucher 1,04 [0,80; 1,34)
		4. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (Ex-Raucher, Raucher)	4: p = 0,184°; HR [KI]: Ex-Raucher 0,65 [0,41; 1,04]; Raucher 1,03 [0,64; 1,66]

25.10.2011

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

- a: Fett gedruckt, falls $p \le 0.20$. Dann auch Angabe der Effekte in den Subgruppen.
- b: p-Wert zwischen 0,05 und 0,20, Hinweis auf unterschiedliche Effekte, in diesem Fall: Ergebnis einer Einzelstudie, die für das aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit wesentlich mitbestimmend war, siehe Erläuterungen im Text.
- c: p-Wert zwischen 0,05 und 0,20, Hinweis auf unterschiedliche Effekte, in diesem Fall: Ergebnis einer Einzelstudie, die für das aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit wesentlich mitbestimmend war. Die Einzelergebnisse der Subgruppen ergaben jedoch jeweils qualitativ gleichwertige und zum Gesamteffekt passende Resultate (nicht statistisch signifikant bzw. statistisch signifikant), daher keine Änderung der Gesamtaussage.
- d: p-Wert zwischen 0,05 und 0,20, Hinweis auf unterschiedliche Effekte, in diesem Fall: Ergebnis einer oder mehrerer Studien, die zu einem größeren Studienpool für diesen Endpunkt gehörten und nicht wesentlich mitbestimmend für das aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit waren.
- e: In der Studie 205.372 wurde Tiotropium mit dem Respimat appliziert, alle anderen Studien, aus denen Subgruppenanalysen vorlagen, wurden mit dem HandiHaler durchgeführt.
- f: Wert aus Meta-Regression.
- g: Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage.
- h: Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage.
- ♂: Männer; ♀: Frauen; G: Krankheitsstadium nach GOLD-Leitlinie; HR: Hazard Ratio; KHA: Krankenhausaufenthalt; KI: 95 %-Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Wie in Tabelle 64 dargestellt, zeigten sich für einen Großteil der verfügbaren Daten keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die Hinweise auf oder Belege für unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese waren jedoch bis auf eine Ausnahme (Subgruppenanalyse nach Raucherstatus: Gesamtmortalität, Tiotropium vs. Placebo) aus folgenden Gründen nicht als fazitrelevant anzusehen:

Entweder ergaben die Einzelergebnisse der Subgruppen jeweils qualitativ gleichwertige und zum in der Gesamtpopulation beobachteten Effekt passende Resultate (nicht statistisch signifikant bzw. statistisch signifikant) oder es handelte sich um eine Subgruppenanalyse aus einer oder mehreren Studien, die zu einem größeren Studienpool für diesen Endpunkt gehörte und damit nicht primär bestimmend für das aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit war.

Die Konstellationen, die einer ausführlicheren Erläuterung bedürfen, sind in Tabelle 64 mit Fußnote b markiert und werden im Folgenden behandelt.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Tage mit starker COPD-Symptomatik, Tiotropium vs. Placebo

Hinsichtlich des Anteils der Tage mit starker COPD-Symptomatik ergab sich in der Studie INHANCE zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert zwischen 0,05 und 0,2) durch das Geschlecht. In der Meta-Analyse der beiden Studien INHANCE und FOR258F2402 zur Gesamtpopulation lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor, sodass sich bei diesem Endpunkt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium ergibt (siehe Abbildung 17, Seite 90).

In der Subgruppenanalyse der Studie INHANCE zeigte sich nur bei Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten von Tiotropium. Die Heterogenität der Meta-Analyse beider Studien zur Gesamtpopulation zu diesem Vergleich lässt sich aber nicht durch die Annahme erklären, dass ein Effekt nur bei Frauen vorlag, denn die Studie FOR258F2402, die im Gegensatz zur Studie INHANCE einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte – und zwar zugunsten von Tiotropium –, hatte einen deutlich geringeren Frauenanteil als die Studie INHANCE (22 vs. 37 %, siehe Tabelle 14, Seite 49). Demnach wäre zu erwarten gewesen, dass der Effekt in der Studie INHANCE größer sein würde als in der Studie FOR258F2402. Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Subgruppenanalyse nach Schweregrad: Zahl der Exazerbationen, Tiotropium vs. Salmeterol

Hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen ergab sich in der Studie POET zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert zwischen 0,05 und 0,2) durch den Schweregrad der Erkrankung. Die Bewertung der Ergebnisse aus den 3 Studien zur Gesamtpopulation ergibt bei diesem Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (siehe Abschnitt 5.3.2.1).

In der Subgruppenanalyse der Studie POET zeigte sich lediglich beim höchsten Schweregrad (GOLD IV) ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten von Tiotropium. Daraus lässt sich aber nicht schließen, dass Tiotropium keinen Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit der Exazerbationen bei Patienten der beiden anderen Schweregrade hat, denn in der Subgruppenanalyse nach Schweregrad zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol der Studie POET zum Endpunkt Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation zeigt sich für alle Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium. Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Subgruppenanalyse nach Raucherstatus: Gesamtmortalität, Tiotropium vs. Placebo

Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergibt sich in der 4-Jahresstudie UPLIFT zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert zwischen 0,05 und 0,2) durch den Raucherstatus, unabhängig davon, ob bei der Auswertung die Todesfälle unter den Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, mit in die Analyse einflossen oder nicht. Die Meta-Analyse der Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten und die Einzelergebnisse der beiden Langzeitstudien EXACTT (2 Jahre) und UPLIFT zur Gesamtpopulation ergeben insgesamt keinen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium bei diesem Endpunkt (siehe Abschnitt 5.3.6.2).

Die Subgruppenanalyse der Studie 205.372 zeigte hinsichtlich der Gesamtmortalität nach Raucherstatus beim Vergleich von Tiotropium und Placebo keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p = 0.761, siehe Tabelle 64). Dabei handelt es sich um eine Einjahres-Studie mit rund 4000 Teilnehmern, in der Tiotropium mit dem Respimat appliziert wurde.

Bei der Studie UPLIFT, zu der ebenfalls eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Gesamtmortalität nach Raucherstatus beim Vergleich von Tiotropium und Placebo vorlag, wurde Tiotropium mit dem HandiHaler appliziert. Diese Subgruppenanalyse zeigte, dass bei den Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns das Rauchen aufgegeben hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium vorlag (p = 0,009), nicht aber bei denen, die noch rauchten (p = 0,527). Dies zeigt einen Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität von Ex-Rauchern bei Studienbeginn zugunsten von Tiotropium in der UPLIFT-Studie. Der Pool der Studien, in denen Tiotropium mit dem HandiHaler appliziert wurde, zu dem keine entsprechende Subgruppenanalyse vorliegt, umfasst 14 Studien einer Dauer von 6 bis 12 Monaten mit rund 8200 Patienten und die 2-Jahres-Studie EXACTT mit rund 500 Patienten. Da die Studie UPLIFT aufgrund ihrer Größe (6000 Patienten) und Dauer (4 Jahre) folglich einen großen Teil der Gesamtbeobachtungsdauer für diese Patienten darstellt, wurde die Subgruppenanalyse dieser Studie zur Gesamtmortalität als das Fazit wesentlich mitbestimmend angesehen. Insgesamt ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Ex-Rauchern.

Zusammenfassung und Gesamtergebnis zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren

Zu allen 4 zu untersuchenden Effektmodifikatoren (Geschlecht, Alter, COPD-Schweregrad, Raucherstatus) lagen Subgruppenanalysen vor, zumeist jeweils aus nur einer Studie. Die sich

daraus ergebenden Hinweise auf oder Belege für unterschiedliche Effekte waren bis auf eine Ausnahme nicht als fazitrelevant anzusehen.

Die Subgruppenanalyse der UPLIFT-Studie zum Vergleich Tiotropium (Applikation per HandiHaler) vs. Placebo zeigte, dass nur bei den Ex-Rauchern hinsichtlich der Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium vorlag. Die Studie UPLIFT stellt aufgrund ihrer Größe und Dauer einen großen Teil der Gesamtbeobachtungsdauer der Patienten des Pools der Studien, bei denen Tiotropium, appliziert per HandiHaler, mit Placebo verglichen wurde. Daher wurde die Subgruppenanalyse dieser Studie zur Gesamtmortalität als das Fazit wesentlich mitbestimmend angesehen. Daher ergibt sich

• ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Ex-Rauchern (untersuchter Inhalator: HandiHaler).

5.3.11 Sensitivitätsanalyse

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in den jeweiligen Ergebnisabschnitten beschrieben.

5.3.12 Zusammenfassung der Beleglage

Die wichtigsten Ergebnisse, die sich aus der Bewertung der 25 eingeschlossenen Studien ergaben, sind in Tabelle 65 zusammengefasst. Aus Gründen der Lesbarkeit wurde die Darstellung auf Endpunkte fokussiert, bei denen sich Effekte zeigten. Die Ergebnisse zu COPD-Einzelsymptomen werden separat in der nachfolgenden Tabelle 66 gelistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in der überwiegenden Zahl der Fälle niedrig (23 Studien). Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial teilweise als hoch bewertet, insbesondere aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

25.10.2011

Tabelle 65 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD

		Ergebnis der Meta	-Analysen bzw. Einzelstud	dien: Gruppenunterschied	[95 %-KI]			
Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat		HandiHaler					
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.	Tiotropium v	s. Indacaterol	Tiotropium vs.	Tiotropium		
	Placebo	Formoterol	150 µg	300 µg	Ipratropium	vs. Salmeterol ^a		
COPD-Symptome								
TDI mittlerer Focal Score zu Studienende ^b	0,93 [0,75; 1,0] p < 0,001 0,32 [0,26; 0,38] ^c		-0,13 [-0,58; 0,31] p = 0,550	-0,31 [-0,74; 0,13] p = 0,166	0,80 [0,31; 1,29] p = 0,001 0,34 [0,14; 0,53] ^c	heterogene Ergebnisse		
Responder ^d	1,61 [1,39; 1,89] p < 0,001		0,78 [0,56; 1,09] p = 0,141	0,60 [0,43; 0,83] p = 0,002				
Exazerbationen								
Patienten mit mindestens einer Exazerbation	0,77 [0,70; 0,83] ^d p < 0,001	$p = 0,443^{e}$	p = 0,532 ^e	p = 0,845°	0,73 [0,55; 0,97] ^f p = 0,032	$0,84 \\ [0,77; 0,92]^{d} \\ p < 0,001$		
Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen	0,81 [0,70; 0,93] ^d p = 0,003	p = 0,098 ^e	$p = 0.483^{e}$	p > 0,999 ^e	$0,59 [0,31; 1,13]^d$ p = 0,109	0,75 [0,64; 0,88] ^d p < 0,001		

25.10.2011

Tabelle 65 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

		Ergebnis der Meta	-Analysen bzw. Einzelstu	dien: Gruppenunterschied	l [95 %-KI]		
Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat HandiHaler						
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.	Tiotropium v	s. Indacaterol	Tiotropium vs.	Tiotropium	
	Placebo	Formoterol	150 µg	300 µg	Ipratropium	vs. Salmeterol ^a	
Gesundheitsbezoge	ne Lebensqualität						
SGRQ mittlerer Total Score ^g	-2,98 [-3,49; -2,47] p < 0,001 -0, 23 [-0,28; -0,19] ^c	1,0 [-1,6; 3,5] p = 0,450	2,3 [0,6; 4,1] p = 0,010	1,4 [-0,3; 3,2] p = 0,107	heterogene Ergebnisse	-1,44 [-3,23; 0,36] p = 0,117	
Responder ^d	1,41 [1,28; 1,54] p < 0,001		0,66 [0,48; 0,90] p = 0,009	0,84 [0,62; 1,14] p = 0,258		heterogene Ergebnisse	
SF-36 ^b mittlerer Summenscore "körperliche Gesundheit"	2,13 [1,50; 2,77] p < 0,001 0,33 [0,23; 0,43] ^c				1,63 [0,28; 2,98] p = 0,018 0,23 [0,04; 0,42] ^c		
mittlerer Summenscore "psychische Gesundheit"	0,61 [-0,15; 1,37] p = 0,117				heterogene Ergebnisse		

25.10.2011

Tabelle 65 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

		Ergebnis der Meta-An	alysen bzw. Einzelstu	dien: Gruppenuntersch	nied [95 %-KI]			
Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat	HandiHaler						
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs.	Tiotropium v	vs. Indacaterol	Tiotropium	Tiotropium		
	Placebo	Formoterol	150 µg	300 µg	vs. Ipratropium	vs. Salmeterol ^a		
Todesfälle								
Gesamtmortalität	6- bis 12-Monats- Studien: $0,002 [-0,002; 0,005]^h$ p = 0,413 2- und 4^i -Jahresstudie: $p > 0,05^j$	kein Todesfall in beiden Gruppen	p = 0,584 ^e	p = 0,170°	1,23 [0,30; 5,08] ^d p = 0,777	$0.81 [0.59;$ $1.11]^{d}$ $p = 0.193$		
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse ^l Ex- Raucher	4 ⁱ -Jahresstudie: 0,82 [0,71; 0,95] ^j p = 0,009					0,65 [0,41; 1,04]		
Raucher	1,08 [0,86; 1,36] ^j p = 0,527					1,03 [0,64; 1,66]		

25.10.2011

Tabelle 65 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien: Gruppenunterschied [95 %-KI]							
Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat	HandiHaler					
	Tiotropium vs.	Tiotropium vs. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol		Tiotropium	Tiotropium vs.	
	Placebo		150 μg	300 μg	vs. Ipratropium	Salmeterol ^a	
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen							
Patienten mit mindestens einem SUE	$0.98 [0.89; 1.08]^{d}$ $p = 0.671$	p = 0,774°	p = 0,943°	p = 0,853 ^e	heterogene Ergebnisse	$0,86 [0,76;0,97]^d p = 0,014^k$	
Studienabbruch wegen UE	6- bis 12-Monats- Studien: heterogene Ergebnisse	p = 0,268 ^e	p = 0,053 ^e	p = 0,289 ^e	0,77 [0,44; 1,37] ^d p = 0,379	heterogene Ergebnisse, aber eindeutige	
	2- und 4-Jahresstudie: $p < 0.05^{j, k}$ zugunsten von Tiotropium					Ergebnisrichtung zugunsten von Tiotropium ^k	
Patienten mit mindestens einem UE	0,98 [0,91; 1,06] ^d p = 0,683	$p = 0.790^{e}$	$p = 0.899^{e}$	p = 0,639 ^e	$0,88 [0,48; 1,61]^{d}$ $p = 0,681$	heterogene Ergebnisse	

25.10.2011

Tabelle 65 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD (Fortsetzung)

Fett gedrucktes Ergebnis: Ergebnis ergibt Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg. Leere Zellen: keine Daten vorhanden.

- a: Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von 100 µg/Tag (siehe Diskussion, Abschnitt 6.2.2).
- b: Mittelwertdifferenz, positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.
- c: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 beziehungsweise oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.
- d: Odds Ratio.
- e: Gruppenunterschied nicht berechnet.
- f: Relatives Risiko.
- g: Mittelwertdifferenz, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.
- h: Risikodifferenz.
- i: Auswertung der Todesfälle mit Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage.
- j: Ergebnis aus Studie(n) mit HandiHaler.
- k: Aus dem Ergebnis zugunsten von Tiotropium wurde kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium abgeleitet, da bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse auch Ausprägungen der Grunderkrankung COPD berücksichtigt wurden.
- 1: Hazard Ratio.
- KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, vs. versus.

Tiotropium im Vergleich zu Placebo

Da zum Respimat nur 4 ausschließlich placebokontrollierte Studien vorlagen, in denen auch nur dieser Inhalator eingesetzt wurde, ließ sich der Einfluss des Inhalators nur für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo untersuchen, und zwar in Form von Interaktionstests aus Metaregressionen der nach Inhalator gruppierten Studien in Meta-Analysen.

Daten zu Effekten bei **COPD-Symptomen** wurden in insgesamt 11 placebokontrollierten Studien erhoben. Da sich in den Meta-Analysen zu den Scores der Symptome Giemen, Husten und Brustenge ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte, wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet. Zu allen Einzelsymptomscores zeigte sich in den Meta-Analysen beziehungsweise Einzelstudien keine statistische Signifikanz, eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung oder ein irrelevanter Effekt war nicht auszuschließen. Gleiches gilt für die in 2 Studien aus den erhobenen Einzelsymptomen berechneten Tage mit starker und ohne Symptomatik (siehe Tabelle 66).

Tabelle 66: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen, Tiotropium vs. Placebo

	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI]		
Endpunkt	Tiotropium vs. Placebo per HandiHaler	Tiotropium vs. Placebo per Respimat	
Symptomscore Giemen ^a	heterogene Ergebnisse	-0,22 [-0,29; -0,14] p < 0,001 -0,30 [-0,41; -0,19] ^b	
Symptomscore Kurzatmigkeit ^a	heterogene Ergebnisse ^c		
Symptomscore Husten ^a	$-0.06 [-0.11; -0.02] p = 0.006$ $-0.09 [-0.16; -0.03]^{b}$	-0,13 [-0,21; -0,05] p = 0,001 -0,18 [-0,29; -0,07] ^b	
Symptomscore Brustenge ^a	$-0.03 [-0.10; 0.04]^{d} p = 0.449$	-0,15 [-0,23; -0,07] p < 0,001 -0,21 [-0,32; -0,10] ^b	
Symptomscore Sputummenge ^a	$p = 0.719^{e}$		
Symptomsummenscore ^a	$p = 0.108^{e}$		
Anteil Tage mit starker COPD-Symptomatik [%]	heterogene Ergebnisse		
Anteil Tage ohne COPD-Symptomatik [%]	1,73 [-0,23; 3,69] p = 0,084		

Leere Zellen: keine Daten vorhanden.

- d: Basierend auf den Ergebnissen von Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial.
- e: Nur in einer Studie berichtet, Gruppenunterschied nicht genannt.
- KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

a: Mittelwertdifferenz, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

b: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.

c: Heterogene Ergebnisse mit eindeutiger Ergebnisrichtung, es war jedoch nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD in Form von Hedges' g von 9 der 10 Studien lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.

Hinsichtlich des mittleren TDI-Focal Scores wurde der Effekt zugunsten von Tiotropium aus der Meta-Analyse der 10 Studien, die diesen Endpunkt untersuchten, als relevant bewertet. Auch in der Meta-Analyse der vorliegenden 7 TDI-Responderauswertungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Tabelle 65). Der Interaktionstest zeigte in beiden Auswertungen keine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Die Mehrzahl der Studien hatte ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen, gemessen mit dem TDI (unabhängig vom Inhalatortyp, untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in allen 21 Studien erhoben, die Tiotropium mit Placebo (20 Studien) bzw. keiner Behandlung (1 Studie) verglichen. Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten zum Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation (Ergebnis siehe Tabelle 65) für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Für den Endpunkt Zahl der Exazerbationen/Jahr waren die Ergebnisse heterogen, alle 6 Studien dieser Meta-Analyse zeigten aber jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Die Ergebnisse weiterer Studien, die aufgrund differierender Auswertetechniken nicht in die Meta-Analysen zur Zahl der Exazerbationen einzuschließen waren, wiesen in die gleiche Richtung. Bei den 2 Langzeitstudien zeigte sich nur hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen in der 4-Jahresstudie UPLIFT ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten Tiotropium (Wilcoxon-Test p < 0,001). Die Ergebnisse aus den 4 Studien (Dauer 6 bis 12 Monate), die die Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen durch die Erhebung der Zahl der ungeplanten ambulanten Arztbesuche wegen Exazerbationen untersuchten, wiesen in die gleiche Richtung, unterstützten also diese Bewertung. Der Interaktionstest zeigte in keinem Fall eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. Daher ergibt sich zusammenfassend ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp).

Daten zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen wurden in 17 placebokontrollierten Studien berichtet. Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten zu den Endpunkten Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen (Ergebnis siehe Tabelle 65) und Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen/Jahr (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -0,03 [-0,05; -0,01]; p = 0,002) für den Vergleich Tiotropium vs. Placebo in den Meta-Analysen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium. Die Ergebnisse weiterer Studien, die aufgrund differierender Auswertetechniken nicht in die Meta-Analysen zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen einzuschließen waren, wiesen in die gleiche Richtung. Der Interaktionstest zeigte in keinem Fall eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. Die 2 Langzeitstudien zeigten bei keinem der beiden Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen einen statistisch signifikanten Unterschied. Daher ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in insgesamt 17 placebokontrollierten Studien mit dem SGRQ erhoben. Daneben wurden auch die generischen Skalen SF-36 (3 Studien) und EQ-5D (1 Studie) verwendet. Die Ergebnisse von Studien der Dauer 6 bis 12 Monate zeigten in der Meta-Analyse der SGRQ-Responderanalysen beim Vergleich Tiotropium vs. Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Tabelle 65). Aus Langzeitstudien lagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur zu 2 Studienendpunkten verwertbare Daten vor, jeweils erhoben mit dem SGRQ. In der 2-Jahresstudie EXACTT zeigte sich beim mittleren SGRQ-Total Score zwar ein statistisch signifikanter Effekt (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -4,03 [-6,97; -1,10]; p = 0,007) zugunsten Tiotropium, das 95%-Konfidenzintervall der zugehörigen SMD lag aber nicht vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 (SMD in Form von Hedges' g [95 %-KI]: -0,26 [-0,45; -0,07]). Bei der zeitlichen Veränderung des SGRQ-Total Scores im Verlauf der 4-Jahresstudie UPLIFT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo. In der Meta-Analyse zum Summenscore "körperliche Gesundheit" des SF-36 zeigte sich (im Gegensatz zum Summenscore "psychische Gesundheit") ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Tabelle 65). In der Studie INHANCE zeigte sich beim EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo.

Der Interaktionstest zeigte in keiner Analyse eine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Da die Mehrzahl der Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial aufwies, ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, unabhängig vom Inhalatortyp, gemessen mit dem krankheitsspezifischen SGRQ. Bezogen auf den Summenscore "körperliche Gesundheit" des generischen SF-36 ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Daten zur körperlichen Belastbarkeit wurden in insgesamt 11 placebokontrollierten Studien erhoben. Es kamen diverse Erhebungsmethoden zum Einsatz und zum Teil waren keine verwertbaren Daten vorhanden, sodass alle Ergebnisse jeweils nur auf 1 oder 2, in einem Fall auf 3 (6-Minuten-Gehtest) Studien basieren. Bei der Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung zeigte sich bei 2 Studien nur in der kleineren Halbjahresstudie 205.230 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, nicht aber in der deutlich größeren 2-Jahresstudie EXACTT. In der Studie 205.365 zeigte sich beim WPAI nur in 1 der 4 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, der aber nicht als relevant bewertet wurde. Auch bei diversen Einzelendpunkten zur Erfassung der Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten zeigte sich nur in einer Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, der aber in den anderen Studien nicht bestätigt werden konnte. Bei den Endpunkten tägliche Schrittzahl, Shuttle-Gehtest, 6-Minuten-Gehtest, Verrentung wegen COPD, Arbeitslosigkeit wegen COPD sowie Arbeitsunfähigkeit wegen COPD zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo. Daher ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Endpunkte zur **COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität** und zur **COPD-bedingten Letalität** wurden in 1 beziehungsweise 2 Studien erhoben, in keinem Vergleich ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo.

In den Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigte sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo. Dies gilt auch für die beiden Studien mit einer längeren Dauer (2 und 4 Jahre), betrachtet man bei der Studie UPLIFT die valideren Auswertungen inklusive einer Nachbeobachtung der Studienabbrecher. Die entsprechende Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Raucherstatus der 4-Jahresstudie UPLIFT ergab einen Hinweis auf Effektmodifikation. In dieser Studie, die rund 40 % aller hinsichtlich der Gesamtmortalität untersuchten Patienten stellt, bei denen Tiotropium mit dem HandiHaler appliziert wurde, zeigte sich bei den Rauchern kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Es zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium bei denen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns das Rauchen wieder eingestellt hatten (siehe Tabelle 65). Daher ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Ex-Rauchern hinsichtlich der Gesamtmortalität (untersuchter Zeitraum: 4 Jahre, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Hinsichtlich der Endpunkte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in fast allen Studien berichtet wurden, zeigte sich beim Anteil der Patienten mit mindestens einem UE und beim Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE kein statistisch signifikanter Unterschied. Hinsichtlich des Endpunktes Studienabbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien der Dauer 6 bis 12 Monate eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. In den beiden Langzeitstudien EXACTT und UPLIFT zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse wurden in den Studien auch Ereignisse berücksichtigt, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen (z. B. Exazerbationen). Eine Betrachtung der UE-Dokumentation zeigte eine Ungleichverteilung solcher COPD-bedingter Abbruchgründe zugunsten von Tiotropium. Der Endpunkt bildet durch diese Art der Auswertung einen mangelnden Nutzen von Placebo, nicht aber einen Schaden von Tiotropium durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab. Ausprägungen der Grunderkrankung, z. B. Exazerbationen, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt betrachtet, der oben beschriebene Effekt ist damit bereits berücksichtigt. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Placebo.

Tiotropium zusätzlich zu Formoterol im Vergleich zu Formoterol

Zum Vergleich der Kombination aus Tiotropium und Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie lag eine Studie (FOR258F2402) zur Bewertung vor, in der zu diesem Vergleich Daten zu folgenden Endpunkten erhoben wurden: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, COPD-bedingte Letalität, Gesamtmortalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Für keinen der Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt

sich für keinen der im Berichtsplan spezifizierten patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird.

Tiotropium zusätzlich zu Salmeterol / Fluticason im Vergleich zu Salmeterol / Fluticason

Zum Vergleich der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason lag nur eine Studie (Fang 2008) zur Bewertung vor, in der zu diesem Vergleich Daten zu Exazerbationen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden. Hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das statistisch signifikante Ergebnis hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total Score erwies sich als nicht nachvollziehbar. Somit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur Gesamtmortalität und zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen lagen keine verwertbaren Daten aus dieser Studie vor. Daher ergibt sich für keinen der im Berichtsplan spezifizierten patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Tiotropium im Vergleich zu Formoterol

Zum Vergleich Tiotropium vs. Formoterol lag nur eine Studie (FOR258F2402) zur Bewertung vor, in der zu diesem Vergleich Daten zu folgenden Endpunkten erhoben wurden: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte COPD-bedingte Letalität, Gesamtmortalität sowie Arzneimittelwirkungen. Für keinen der Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 65). Daher ergibt sich für keinen der im Berichtsplan spezifizierten patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Formoterol.

Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol

Zum Vergleich Tiotropium vs. Indacaterol lag nur eine Studie (INHANCE) zur Bewertung vor. Diese Studie zeigte hinsichtlich der **COPD-Symptome** für die Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und für den Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik sowie der Tage ohne COPD-Symptomatik jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol, unabhängig von der Indacateroldosierung (150 µg und 300 µg), hinsichtlich der COPD-Einzelsymptome. In der Responderanalyse zum TDI zeigte sich in der Studie INHANCE für den Vergleich Tiotropium vs. Indacaterol in der Dosis 300 µg (im Gegensatz zu 150 µg) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Indacaterol (siehe Tabelle 65). Zusammenfassend ergibt sich, da dieses Ergebnis nur auf einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial basiert, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 300 µg bei COPD-Symptomen, gemessen mit dem TDI (untersuchter Zeitraum: 6 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Die Studie INHANCE zeigte zum Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für den Vergleich Tiotropium vs. Indacaterol in der Dosis 150 µg ein statistisch signifikantes Ergebnis bei der Responderanalyse zum SGRQ zugunsten von Indacaterol. Beim Vergleich mit 300 µg Indacaterol zeigte sich weder beim mittleren SGRQ-Total Score noch in der entsprechenden Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 65). Auch beim EQ-5D zeigte sich im Vergleich von Tiotropium mit den beiden Indacateroldosierungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Zusammenfassend ergibt sich, da das Ergebnis nur auf einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial basiert, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 150 µg hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ (untersuchter Zeitraum: 6 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In der Studie INHANCE wurden zu diesem Vergleich darüber hinaus Daten zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten erhoben: **Exazerbationen**, **körperliche Belastbarkeit**, **Gesamtmortalität** und **unerwünschte Arzneimittelwirkungen**. Für keinen dieser Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Indacaterol in der Dosierung 150 µg sowie zwischen Tiotropium und Indacaterol in der Dosierung 300 µg (siehe Tabelle 65). Daher ergibt sich für diese Bereiche kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Indacaterol, unabhängig von der Indacateroldosierung (150 µg und 300 µg).

Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium

In der Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium, in denen Ergebnisse zu **COPD-Symptomen** berichtet wurden, zeigte sich für den mittleren TDI-Focal Score ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium, der aber als nicht relevant bewertet wurde. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der COPD-Symptome.

Die 2 Studien, in denen Daten zu **Exazerbationen** erhoben wurden, zeigten für die Endpunkte Patienten mit mindestens einer Exazerbation (Ergebnis siehe Tabelle 65) und Zahl der Exazerbationen (Wilcoxon-Test p = 0,006) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Ipratropium. Für die Endpunkte Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen und Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 1 Jahr, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In den 2 Studien, in denen Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erhoben wurden, lag für die Endpunkte SGRQ-Total Score und SF-36-Summenscore "psychische Gesundheit" in der Meta-Analyse jeweils eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. Hinsichtlich des Endpunktes SF-36-Summenscore "körperliche Gesundheit" wurde der Effekt als nicht relevant bewertet. Daher ergibt sich kein Beleg für

einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie 205.126A zeigte sich bei den erhobenen Endpunkten zum Bereich körperliche Belastbarkeit für den Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium hinsichtlich der Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten. Aus der Studie 205.126B lagen zu den Endpunkten zum Bereich körperliche Belastbarkeit keine verwertbaren Daten vor. Die Studie Jia 2008 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tiotropium und Ipratropium beim 6-Minuten-Gehtest zugunsten von Tiotropium. Zusammenfassend ergibt sich, aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Hinsichtlich des Endpunktes Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich in der Meta-Analyse von 2 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse wurden in den Studien auch Ereignisse berücksichtigt, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen (z. B. Exazerbationen). Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt. In einer Meta-Analyse unter Ausschluss der Patienten, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE angegeben waren, zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Bei der Gesamtmortalität und den anderen Endpunkten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Studienabbruch wegen UE, Patienten mit mindestens einem UE) zeigte sich bei diesen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Ipratropium (siehe Tabelle 65). Zu einer dritten (nicht herstellergesponserten) Studie mit diesen Vergleichen lagen keine verwertbaren Daten vor. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium.

Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol

In den 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol, in denen Ergebnisse zu **COPD-Symptomen** berichtet wurden, zeigte sich in den Meta-Analysen zu den Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge und zum TDI jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder es lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der COPD-Symptome.

Die 3 Studien, die zu diesem Vergleich Daten zur Häufigkeit von **Exazerbationen** erhoben, zeigten für den Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation (Ergebnisse siehe Tabelle 65) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Salmeterol. Die entsprechenden Ergebnisse zur Zahl der Exazerbationen wiesen in die gleiche Richtung. Die Ergebnisse einer Studie hinsichtlich der Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen ließen für unterschiedliche Kategorien von

Ärzten widersprüchliche Effekte erkennen, lieferten also keine zusätzlichen Erkenntnisse. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 µg/Tag) hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Notwendigkeit Die 3 Studien, die zu diesem Vergleich Daten zur von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen erhoben, zeigten für den Endpunkt Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen (Ergebnisse siehe Tabelle 65) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Salmeterol. Die entsprechenden Ergebnisse zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen wiesen in die gleiche Richtung. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 ug/Tag) hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In den 2 Studien, in denen Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erhoben wurden, zeigte sich für den mittleren SGRQ-Total Score in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied; in der entsprechenden Responderanalyse lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor (siehe Tabelle 65). Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die 2 Studien 205.130 und 205.137 zeigten in den Meta-Analysen hinsichtlich der dort erhobenen Endpunkte zur **körperlichen Belastbarkeit** jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder es lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Hinsichtlich der Endpunkte zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und zur COPD-bedingten Letalität zeigte sich in der Studie POET zu diesem Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zur Gesamtmortalität aller 3 Studien, die zu diesem Vergleich Daten erhoben hatten, zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für keinen der oben genannten Bereiche ein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Salmeterol.

Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Ergebnisse siehe Tabelle 65) zeigte sich in den Meta-Analysen der 3 Studien dieses Vergleichs zum Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse jeweils ein Effekt zugunsten Tiotropium. In alle 3 Studien waren allerdings auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine Exazerbation als SUE beziehungsweise als Abbruchgrund dokumentiert wurde. Exazerbationen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt. Es war anhand der vorliegenden Daten nur bei einem

Bruchteil der Patientendaten möglich, die Patienten aus der Auswertung auszuschließen, bei denen eine Exazerbation als einziges SUE beziehungsweise einziger Abbruchgrund angegeben war. Da es somit nicht möglich war, eine adäquate Bewertung dieses Endpunkts durchzuführen, wurde aus den beiden Ergebnissen kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol abgeleitet. Beim Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis und bei der Gesamtmortalität zeigte sich in der Heterogenität ohne Meta-Analyse eine bedeutsame eindeutige Ergebnisrichtung beziehungsweise kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Salmeterol. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol.

Tabelle 67 stellt die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tabelle 67: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage

Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat	HandiHaler					
	Tiotropium vs. Placebo	Tiotropium/ Formoterol vs. Formoterol	Tiotropium/Salmeterol/ Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason	Tiotropium vs. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol 150/300 µg	Tiotropium vs. Ipratropium	Tiotropium vs. Salmeterol ^a
COPD-Symptome	^	⇔		⇔	ψ 300 μg	⇔	\$
Exazerbationen	ተተተ	⇔	⇔	⇔	⇔	ተተተ	ተተተ
Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	ተተተ $^{\mathrm{b}}$	⇔		⇔	⇔	⇔	ተተተ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑ ^b	⇔	⇔	⇔	ψ 150 μg	⇔	\$
Teilbereich körperliche Gesundheit	ተተተ					⇔	
Körperliche Belastbarkeit	⇔°	⇔		⇔	⇔	⇔	\$
COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	⇔						\$
COPD-bedingte Letalität	⇔	(⇔)		(⇔)			\$
Gesamtmortalität	↑↑ bei Ex-Rauchern ^c	(⇔)		(⇔)	(⇔)	(⇔)	\$
SUE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔	⇔
Abbruch wegen UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔	⇔
UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔	⇔

(Fortsetzung)

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

↑↑↑ = Beleg für einen Nutzen/Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

↑↑ = Hinweis auf einen Nutzen/Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden. ↑ = Anhaltspunkt für einen Nutzen/Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden.

Tabelle 67: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage (Fortsetzung)

♦ = Anhaltspunkt für einen Schaden bzw. geringeren Nutzen.

⇔ = Kein Beleg für einen Unterschied.

() = Wenige Daten vorhanden.

Leere Zellen: Keine oder keine verwertbaren Daten vorhanden.

a: Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von $100 \,\mu\text{g}/\text{Tag}$ (In Deutschland erlaubt die Zulassung bei stärkeren Beschwerden auf Anweisung des Arztes eine Dosis von $200 \,\mu\text{g}/\text{d.}$).

b: Beleg ergibt sich nur für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr.

c: Ergebnis aus Studie mit HandiHaler.

UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. versus

6 Diskussion

Ziele der vorliegenden Nutzenbewertung waren der Vergleich von Tiotropiumbromid mit Placebo oder anderen medikamentösen Therapieoptionen (einzeln oder in Kombination) sowie der Vergleich der beiden Tiotropiumbromid-Anwendungsformen HandiHaler und Respimat.

6.1 Informationsbasis

6.1.1 Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasste neben Studien zum Vergleich von Tiotropium mit Placebo (oder mit keiner zusätzlichen Behandlung), die Aussagen über den Nutzen von Tiotropium erlauben, auch solche mit aktiven Komparatoren, in denen der Zusatznutzen von Triotropium untersucht wurde.

In 16 der 20 placebo-kontrollierten Studien, in der Studie mit unbehandelter Kontrolle sowie in allen aktiv-kontrollierten Studien wurde der HandiHaler als Inhalator eingesetzt. Die Anwendung von Tiotropium mit dem Respimat wurde ausschließlich in 4 placebo-kontrollierten Studien geprüft. Studien zum Vergleich von HandiHaler und Respimat wurden nicht identifiziert (zur Untersuchung der Fragestellung HandiHaler vs. Respimat siehe Abschnitt 6.2.3).

Die 20 placebo-kontrollierten Studien und die Studie mit unbehandelter Kontrolle prüften Tiotropium in der Monotherapie. In 2 Studien wurde Tiotropium als Add-on-Therapie zu einer Grundmedikation (bestehend aus Formoterol beziehungsweise einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason) der Behandlung mit dieser Medikation ohne Tiotropium gegenübergestellt. Die beiden letztgenannten Studien untersuchten damit die Frage, ob die Ergänzung der Grundmedikation mit Tiotropium einen Nutzen für die Patienten hat.

Unter den aktiv-kontrollierten Studien waren Studien zum Vergleich von Tiotropium mit dem raschwirksamen Bronchodilatator Ipratropiumbromid (3 Studien) sowie mit den langwirksamen Bronchodilatatoren Formoterol (1 Studie), Indacaterol (1 Studie) und Salmeterol (3 Studien). Damit lagen zwar Studien zu den relevanten Therapiealternativen zu Tiotropium vor, wegen der geringen Anzahl der aktiv-kontrollierten Studien konnten jedoch nicht zu allen Vergleichen ergebnissichere Aussagen gemacht werden.

Von den eingeschlossenen Studien wurden 21 Studien vom Hersteller von Tiotropium gesponsert und 2 Studien vom Hersteller von Formoterol. Alle Hersteller stellten Studienberichte der relevanten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung. Bei 2 Studien wurde keine Beteiligung von Herstellern angegeben.

Bewertung der Zwillingsstudien

Im Studienpool befanden sich 4 Paare von designgleichen Studien: 205.117 / 205.128, 205.254 / 205.255, 205.130 / 205.137 und 205.128A / 205.128B. Nur zur Studie 205.130 lag eine Publikation zur einzelnen Untersuchung vor, während zu den Paaren 205.117 / 205.128, 205.130 / 205.137 und 205.128A / 205.128B gepoolte Veröffentlichungen identifiziert

wurden. Die Studien wurden jeweils als einzelne Studien bewertet, da in keinem Fall eine relevante Überschneidung der Prüfärzte und Studienzentren festgestellt wurde.

Gemeinsame Auswertung der Studien 205.254 und 205.255 zu Exazerbationen

Zu den beiden designgleichen Studien 205.254 und 205.255 wurden die Ergebnisse zu Exazerbationen ausschließlich als gemeinsame Auswertung in einem separaten Studienbericht berichtet, sodass eine getrennte Betrachtung dieser Studien hinsichtlich dieser Endpunkte nicht möglich war. Im Regelfall werden gemäß der Methodik der Nutzenbewertung solche gepoolten Analysen nicht berücksichtigt. Diese gemeinsame Analyse war aber mit der Begründung, eine ausreichende Fallzahl zu erreichen, vorab geplant worden. Daher wurde in diesem Fall auf die Anforderung getrennter Analysen verzichtet und diese gepoolten Ergebnisse in die Bewertung einbezogen.

Vergleich von Tiotropium mit Salmeterol / Fluticason

In der Studie INSPIRE wurde eine Monotherapie mit Tiotropium mit der Kombination aus Salmeterol und Fluticason verglichen. Die Kombination aus dem langwirksamen Bronchodilatator Salmeterol und dem Glucocorticoid Fluticason stellt eine in Deutschland zugelassene inhalative Therapieoption zur Behandlung der COPD dar. Daher entsprach dieser Vergleich prinzipiell den Einschlusskriterien dieser Nutzenbewertung. Bei dieser Studie kommt aber, im Gegensatz zur Tiotropiumgruppe, in der Vergleichsgruppe durch die Gabe des Glucocorticoids ein zusätzliches Wirkprinzip zum Einsatz. Im Rahmen der Therapieeskalation bei der Behandlung der COPD stellen die beiden untersuchten Therapieoptionen aber keine sinnvolle Therapiealternative dar [2]. Außerdem können die Ergebnisse dieser Studie keinen relevanten Beitrag zur Frage des Stellenwertes einer Tiotropiumtherapie beitragen, da bei sich in der Studie zeigenden Unterschieden unklar bliebe, welchen Beitrag dazu das Glucocorticoid Fluticason, der Bronchodilatator Salmeterol oder deren Kombination geleistet hat. Darüber hinaus war jeder zweite Teilnehmer vor dem Einschluss in die Studie bereits mit einer Kombination aus Bronchodilatator und Glucocorticoid behandelt worden. Während die Patienten, die in die Tiotropiumbehandlung eingeschlossen wurden, die Einnahme des Glucocorticoids absetzen mussten, erhielten die Patienten, die in die Salmeterol-Fluticason-Gruppe randomisiert wurden, erneut ein Glucoorticoid. In dieser Konstellation ist kein fairer Therapievergleich gegeben. Daher flossen die Ergebnisse dieser Studie (und des entsprechenden Vergleiches in einer weiteren Studie) nicht in die Bewertung ein und werden nur im Anhang dargestellt.

6.1.2 Endpunkte

In diesem Abschnitt wird der Umgang mit den in den Studien verwendeten Operationalisierungen von Endpunkten in den Fällen beleuchtet, die einer näheren Erläuterung bedürfen.

Endpunkt COPD-Symptome: Sputumfarbe

In 2 Studien wurde zusätzlich zu den Symptomen Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Sputummenge für die Definition des Symptomsummenscores (Studie FOR258F2402) und des Anteils der Tage mit starker Symptomatik (Studien FOR258F2402 und INHANCE) auch die

Sputumfarbe als Kriterium definiert. Es handelt sich bei der Sputumfarbe aus klinischer Sicht um ein Kardinalsymptom der Exazerbation der COPD. Die Verfärbung des Sputums in Richtung Gelb zeigt dem Arzt eine beginnende Infektion der tiefen Atemwege an. Die Farbe kommt durch die Myeloperoxidaseaktivität zustande und ist assoziiert mit mehr Leukozyten, häufiger positiven Gram-Färbungen und positiven Bakterienkulturen sowie sehr hohen Keimzahlen [115]. Auch die Patienten nehmen dieses Symptom wahr und sind sich dessen Bedeutung bewusst. Trotzdem ist anzuzweifeln, ob die Sputumfarbe die Definition eines patientenrelevanten Endpunkts laut Methodenpapier des IQWiG [116] erfüllt. Die entsprechenden Endpunkte wurden aber in die Bewertung eingeschlossen, da der Einfluss der Sputumfarbe auf das Ergebnis der Endpunkte als gering eingeschätzt wurde.

Endpunkt Exazerbationen: Bedeutung der Definition einer Exazerbation

In den Studien wurden diverse Definitionen für das Ereignis Exazerbation verwendet, die in Tabelle 95 dargestellt sind. Die Mehrzahl der verwendeten Kriterien orientiert sich an dem Vorschlag zur Definition einer Exazerbation von Rodriguez-Roisin 2000 [14]. Eine Exazerbation wird demnach definiert durch einen Komplex von akut gesteigerten Symptomen, verbunden mit dem klar zu definierenden Ereignis einer Änderung der Medikation, die über die Anpassung der Bedarfsmedikation mit kurzwirksamen Bronchodilatatoren hinausgeht. Es finden sich aber verschiedene Schwellen bezüglich der Zahl, Stärke und Dauer der Symptome. Auf der anderen Seite wurde in den 3 Studien 205.130, 205.137 und 205.270 eine rein symptombasierte Definition (ohne das Ereignis der Änderung der Medikation) verwendet. Eine solche Operationalisierung, die eine Exazerbation rein durch die Überschreitung einer eventuell komplex definierten Symptomschwelle birgt Objektivität die Gefahr mangelnder und einer schwierigeren Dateninterpretation, falls Angaben zu einzelnen Symptomen fehlen.

Die unterschiedlichen Definitionen für Exazerbationen wurden auch als Faktor für die Erklärung einer bedeutsamen Heterogenität in Meta-Analysen zu Exazerbationen berücksichtigt. Lediglich in einer Meta-Analyse – zur Zahl der Exazerbationen –, ausgewertet als Ereignisse/Jahr (Abbildung 27 auf Seite 123), zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität. Diese ließ sich aber nicht durch die studienspezifischen Definitionen für das Ereignis Exazerbation erklären. Insgesamt ließ sich bei visueller Bewertung aller entsprechenden Meta-Analysen kein Einfluss dieses Faktors auf die Ergebnisrichtung oder -größe erkennen.

Endpunkt Exazerbationen: Auswahl der Operationalisierungen zur Erhebung der Häufigkeit von Exazerbationen

In den eingeschlossenen Studien wurde der patientenrelevante Endpunkt Exazerbationen auf verschiedene Arten operationalisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden der Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und die Zahl aufgetretener Exazerbationen als relevante Operationalisierungen für die Häufigkeit von Exazerbationen angesehen. Darüber hinaus wurden die Studienendpunkte zur Häufigkeit ambulanter ärztlicher Behandlungen wegen Exazerbationen betrachtet. Diese sind eigentlich dem patientenrelevanten Endpunkt Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen

wegen Exazerbationen zuzuordnen, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung aber auch als Maß für die Häufigkeit von Exazerbationen angesehen.

Als relevante Größe zur Darstellung schwerer Exazerbationen wurden der Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen und die Zahl von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen bewertet.

Andere Operationalisierungen des Endpunkts Exazerbationen wurden nicht aufgenommen. Gründe hierfür lagen sowohl in der Redundanz der Information als auch in der nicht validen Erhebung.

Die Dauer von Exazerbationen, die Dauer zwischen 2 Exazerbationen und die Dauer exazerbationsbedingter Krankenhausaufenthalte wurden nicht dargestellt, da die Erhebungsmethoden diese nicht valide abbildeten. Es ist grundsätzlich aus klinischer und praktischer Sicht schwierig, den Anfang und das Ende einer Exazerbation und damit deren Dauer standardisiert zu bestimmen und von variablen COPD-Basissymptomen zeitlich scharf abzugrenzen. Dies gilt in besonderem Maße für das Ende einer Exazerbation. In den Studien wurde dies, sofern Angaben dazu vorlagen, entweder darüber definiert, wann eine Freiheit oder Abnahme von entsprechenden Symptomen laut Angaben von Probanden oder Untersuchern erreicht war. Alternativ wurde die Dauer von Exazerbationen mit der Behandlungsdauer von Steroiden und Antibiotika gleichgesetzt, was aus klinischer Sicht jedoch nicht deckungsgleich ist.

Die Validität der Zeitangaben zu exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalten ist zweifelhaft, da die Dauer der Krankenhausaufenthalte von erkrankungsunabhängigen Kontextfaktoren wie Vergütungs- und Versorgungsstrukturen abhängt.

Darüber hinaus stellt die Dauer einer Exazerbation beziehungsweise eines exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthaltes letztendlich ein Maß für die Schwere des Ereignisses dar, was valider bereits durch das Ereignis des Krankenhausaufenthaltes (gegenüber der ambulanten Behandlung) erfasst wird. Aus dem gleichen Grunde wurden auch Untersuchungen zur Zahl der Tage mit Arbeitsunfähigkeit wegen Exazerbationen nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Die Zeit bis zur ersten Exazerbation und bis zum ersten exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalt 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. Gleiches gilt für die exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalte.

Endpunkt Exazerbationen: Berücksichtigung des Schweregrades

Als einzige valide Größe für den Schweregrad von Exazerbationen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung der exazerbationsbedingte Krankenhausaufenthalt als Maß für schwere

Exazerbationen angesehen. Daten zu moderaten/mittelschweren oder leichten Exazerbationen wurden aus folgendem Grund nicht separat ausgewertet: Die Schweregraddefinitionen waren in den Studien zu heterogen, um daraus eine einheitliche Abgrenzung zwischen leichten und moderaten Exazerbationen ableiten zu können. Dagegen wurde der Endpunkt Krankenhausaufenthalte aufgrund von Exazerbationen einheitlich berichtet, der eindeutig als patientenrelevanter Endpunkt gelten kann. Sofern nicht explizit berichtet, ließen sich zudem aus den vorliegenden Ergebnissen moderate und leichte Schweregrade von Exazerbationen nicht berechnen. Nur 6 Studien enthielten separate Ergebnisse zu mittelschweren Exazerbationen (205.214, 205.256, 205.259, 205.266, 205.372, POET) bzw. 4 Studien zu leichten Exazerbationen (205.214, 205.256, 205.259, 205.266).

Bewertung von Subskalen bei komplexen Skalen

Bei der Bewertung von Endpunkten, die über eine komplexe Skala operationalisiert wurden, lagen in 3 Fällen auch Subskalen vor. Die Bewertung stützte sich aber lediglich auf den Gesamtscore (TDI, SGRQ) beziehungsweise die beiden Faktorenscores (SF-36). Die Ergebnisse zu Subskalen wurden lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt, aber nicht bewertet, um die Gefahr zufälliger Ergebnisse durch multiples Testen zu minimieren.

In den 4 Studien 205.117, 205.128, 205.126A und 205.126B trat aber der Fall auf, dass für die Untersuchung der gesundheitsgezogenen Lebensqualität mithilfe des SGRQ als (sekundärer) Endpunkt vorrangig die Auswertung der SGRQ-Subskala "Belastung" ("Impacts score") geplant war. Daher soll an dieser Stelle der potenzielle Einfluss der SGRQ-Subskala "Belastung" auf das Fazit beschrieben werden.

Die Studien 205.117 und 205.128 untersuchten den Vergleich von Tiotropium und Placebo, waren aber nicht primär bestimmend für den sich ergebenden SGRQ-Total-Score-Gesamteffekt, da sie nur einen Bruchteil des entsprechenden Studienpools aus 17 Studien darstellten. Daher war von der Berücksichtigung der Ergebnisse der beiden Studien zur SGRQ-Subskala "Belastung" kein Einfluss auf das Fazit zu erwarten.

Die beiden Studien 205.126A und 205.126B stellen den gesamten Studienpool zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium für den Endpunkt SGRQ dar. Für diese beiden Studien wurde eine Meta-Analyse zum Endpunkt mittlere SGRQ-Subskala "Belastung" zu Studienende durchgeführt (siehe Abbildung 81 in Anhang E). Aufgrund der Heterogenität der beiden Studien 205.126A und 205.126B wurde kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Nur die Studie 205.126B, deren endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial im Gegensatz zur Studie 205.126A als hoch bewertet wurde, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entspricht genau dem Ergebnis der Meta-Analyse zum mittleren SGRQ-Total Score (siehe Abbildung 39, Seite 175), auf der die Bewertung in diesem Bericht basiert. Daher hätte eine Berücksichtigung der primär geplanten Auswertung zum SGRQ in diesen beiden Studien keinen Einfluss auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung.

Endpunkt körperliche Belastbarkeit: Bewertung der Fähigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten

Folgende Erhebungen wurden im Rahmen dieses Berichts als Maße des Endpunktes körperliche Belastbarkeit bewertet: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, Beschäftigungsstatus (Verrentung, Arbeitslosigkeit, dauerhafte Arbeitsunfähigkeit, jeweils bedingt durch die COPD) und Tage mit Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten.

Wie in Kapitel 1 ausgeführt, ist der Krankheitsverlauf der COPD durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität gekennzeichnet, insbesondere hervorgerufen durch rezidivierende akute Verschlechterungen (Exazerbationen) und zunehmende Auswirkungen auf andere Organe [9]. Dauerhafte Verschlechterungen der Arbeitsfähigkeit und Fähigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten sind in erster Linie auf die Abnahme der körperlichen Belastbarkeit zurückzuführen, eignen sich also als grobes Maß für diesen Endpunkt. Da ein Teil der Tage mit Einschränkungen auch durch Exazerbationen bedingt sein könnte, bestand die Gefahr, dass der Endpunkt Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten, der einzelne Tage mit Einschränkungen erfasst, auch von der Häufigkeit von Exazerbationen beeinflusst wurde. Hinsichtlich der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten trat bei der Studie 205.126A, die Tiotropium mit Ipratropium verglich, ein statistisch signifikanter Unterschied auf, allerdings zuungunsten von Tiotropium. Dieses Ergebnis deutet vor dem Hintergrund, dass für Tiotropium ein Zusatznutzen gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen belegt ist, nicht darauf hin, dass die Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten mit den Endpunkten zu Exazerbationen korrelieren.

6.2 Ergebnisse der Nutzenbewertung

6.2.1 Nutzen von Tiotropium

In diesem Abschnitt werden einige Aspekte zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium diskutiert, die einer näheren Erläuterung bedürfen, und nachfolgend die Ergebnisse zum Vergleich von Tiotropium mit Placebo denen aktueller Übersichtsarbeiten gegenübergestellt.

Einfluss einer Rehabilitationsbehandlung

In den Studien 205.230 und 205.247 erhielten alle Patienten zusätzlich zur Behandlung mit Tiotropium beziehungsweise Placebo eine 8-wöchige Rehabilitationsbehandlung. Da im Berichtsplan nicht explizit vorgesehen war, eine zugrunde liegende Rehabilitationsbehandlung als Effektmodifikator zu untersuchen, wurde diese Fragestellung nicht im Ergebnisteil thematisiert. Es wurde aber im Rahmen der Prüfung auf Heterogenität in Meta-Analysen bei allen entsprechenden Endpunkten geprüft, ob diese beiden Studien gegenüber den anderen ein auffälliges Ergebnismuster erkennen lassen. Dies war bei keinem Endpunkt der Fall, es gab also keine Anzeichen, dass eine Rehabilitationsbehandlung den Effekt in diesen Studien beeinflusst.

Bewertung von Tiotropium im Vergleich zu Placebo in anderen systematischen Übersichten

Die Effekte zugunsten von Tiotropium im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der COPD-Symptome, der Häufigkeit von Exazerbationen und von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen sowie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden durchgehend in aktuellen Übersichtsarbeiten festgestellt [117-120]. Die Subgruppenanalyse nach Raucherstatus zur Gesamtmortalität der Studie UPLIFT wurde in systematischen Übersichten bisher nicht thematisiert, da die entsprechende Publikation [96] dieser Ergebnisse erst nach der letzten Recherche dieser Arbeiten erfolgte. Gleiches gilt für die Publikationen zu den Studien FOR258F2402 [98] und Fang 2008 [91], auf denen die Bewertung von Tiotropium als Add-on-Therapie zu einer Grundmedikation mit Formoterol beziehungsweise Salmeterol / Fluticason basiert.

6.2.2 Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen

In diesem Abschnitt werden einige Aspekte zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium diskutiert, die einer näheren Erläuterung bedürfen, und nachfolgend die Ergebnisse zum Vergleich von Tiotropium mit aktiven Komparatoren denen aktueller Übersichtsarbeiten gegenübergestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vergleich mit Indacaterol

Die Bewertung ergibt einen Anhaltspunkt dafür, dass die Patienten von Indacaterol in der Dosierung 150 μg gegenüber Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität profitieren. Obwohl bei den Vergleichen mit beiden Indacateroldosierungen der Effektschätzer der SGRQ-Responderanalyse in die gleiche Richtung weist, erscheint es zunächst als kontraintuitiv, dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium nur gegenüber der geringeren, nicht aber gegenüber der höheren, 300-μg-Dosierung von Indacaterol zeigt. Die Betrachtung der Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ergibt keine Erklärung für diese Diskrepanz, denn bei allen 3 entsprechenden Endpunkten (UE, Abbruch wegen UE, SUE) ist der Anteil der Patienten im Studienarm, der 300 μg Indacaterol erhielt, numerisch geringer als in dem, der die geringere Dosis erhielt.

Es ist jedoch zu beachten, dass die zugrunde liegenden Daten aus nur einer Studie stammten (400 Patienten pro Studienarm, Dauer: 6 Monate) und bei den beiden Endpunkten jeweils ein größerer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. Zudem wurde Tiotropium in der Studie unverblindet verabreicht. Daher ist die Sicherheit der Aussage herabgesetzt, sodass sich jeweils kein Beleg, sondern nur ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium ergibt.

Unerwünschte Ereignisse: Vergleich mit Ipratropium und mit Salmeterol

In einem Großteil der eingeschlossenen Studien wurden auch Ausprägungen der Grunderkrankung (z. B. Exazerbationen, Dyspnoe) als unerwünschte Ereignisse gewertet. Dies kann dazu führen, dass Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich

unerwünschter Ereignisse eventuell einen mangelnden Nutzen des einen Medikaments abbilden, nicht aber einen Schaden des anderen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung zeigte sich für insgesamt 3 der untersuchten Vergleiche ein signifikanter Effekt zugunsten Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Tiotropium vs. Ipratropium und Tiotropium vs. Salmeterol) bzw. hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben (Tiotropium vs. Placebo und Tiotropium vs. Salmeterol). Bei diesen Vergleichen zeigte sich jeweils auch ein Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Insbesondere im Vergleich zu Placebo erschien ein geringerer Schaden von Tiotropium wenig plausibel. Aber auch bei den anderen genannten Vergleichen wurde die Möglichkeit gesehen, dass die gefundenen Effekte hinsichtlich unerwünschter Ereignisse auf Ereignisse zurückzuführen sind, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen. Aus diesem Grund wurde, soweit möglich, jeweils anhand der Dokumentation unerwünschter Ereignisse in den jeweiligen Studienberichten analysiert, bei wie vielen Patienten das unerwünschte Ereignis, das zum Abbruch geführt hat, als Ausprägung der COPD angesehen werden konnte. Dies war für die Studien mit dem Vergleich Tiotropium vs. Placebo und für diejenigen mit dem Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium möglich. Für diese beiden Vergleiche führte die Überprüfung dazu, dass aus dem beobachteten Effekt auf unerwünschte Ereignisse kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium abgeleitet wurde.

Da für die Studie POET, die ca. 90 % der Patientendaten für diesen Vergleich repräsentiert, nur aggregierte Daten vorlagen, waren die vorhandenen Informationen für den Vergleich von Tiotropium vs. Salmeterol nicht ausreichend, um die Patienten zu identifizieren, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE beziehungsweise als Abbruchgrund angegeben waren. Die Ergebnisse wurden deshalb als nicht aussagekräftig genug angesehen, um eine Aussage hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen treffen zu können. Deshalb wurde auch für diesen Vergleich kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol abgeleitet.

Dosierung des Komparators: Vergleich mit Salmeterol

Abgesehen vom Wirkstoff Salmeterol lagen für alle verglichenen Therapieoptionen jeweils Untersuchungen zu jeder in Deutschland zugelassenen Dosierung vor. In den Studien 205.130, 205.137 und POET wurde Tiotropium mit Salmeterol in der Tagesgesamtdosis von 100 µg verglichen. Laut Fachinformation des in Deutschland zugelassenen Salmeterolpräparates Serevent® kann "bei stärkeren Beschwerden" die Dosis auf Anweisung des Arztes auf das Doppelte erhöht werden [121]. Eine derartige Anpassung der Dosis war in keiner der 3 Studien vorgesehen, obwohl alle Studien auch Patienten mit schwerer COPD einschlossen. Daher kann zumindest für diese Patienten nicht von einer optimierten Anwendung von Salmeterol ausgegangen werden. Aus diesem Grund erlauben die ausgewerteten Ergebnisse keine generelle Aussage über einen Vergleich von Tiotropium mit

Salmeterol. Entsprechend beschränkt sich das Fazit dieses Berichts auf den Vergleich von Tiotropium mit Salmeterol in der Standarddosis von 100 µg pro Tag.

Um den Stellenwert einer flexiblen Behandlung mit Salmeterol in der Tagesdosis 200 µg nach Bedarf abzuschätzen, wurden 5 aktuelle systematische Reviews zu Effekten von Salmeterol bei der COPD herangezogen [122-126]. Dabei wurden alle Studien zur Therapie der COPD mit einer Salmeterolgruppe betrachtet, die in diesen Reviews identifiziert worden waren. In allen dort gefundenen Studien kam Salmeterol in der 100-µg-Tagesdosis zum Einsatz. In keiner der Studien wurde Salmeterol so eingesetzt, dass nach Bedarf die Dosis auf 200 µg erhöht werden konnte. Nur eine dieser Studien (Boyd 1997 [127,128]) hatte auch zusätzlich einen Studienarm, in dem die Patienten durchgehend mit 200 ug Salmeterol behandelt wurden, sodass hier ein direkter Vergleich der beiden Dosierungen möglich ist. In dieser weltweit durchgeführten 16-Wochen-Studie mit rund 220 Patienten pro Gruppe wurden die Endpunkte Tagessymptomscore, Nachtsymptomscore, Exazerbationen, 6-Minuten-Gehtest und UE erhoben. Bei einer Teilpopulation von rund 300 Patienten dieser Studie, denen die entsprechenden Fragebögen in ihrer Muttersprache zur Verfügung standen, wurden auch der SGRQ und der SF-36 erhoben. Es zeigten sich nur in 2 Endpunkten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die mit einer unterschiedlichen Dosis von Salmeterol behandelt wurden: In der Gruppe, die mit 200 µg behandelt wurde, zeigte sich im Gegensatz zur 100-µg-Gruppe beim SGRQ kein Effekt im Vergleich zu Placebo und es trat häufiger das unerwünschte Ereignis Tremor auf. Es lassen sich also insgesamt anhand der in aktuellen Reviews identifizierten Studien keine Rückschlüsse ziehen, ob die flexible Dosierung von Salmeterol einen Einfluss auf den Effekt beim Vergleich mit Tiotropium hinsichtlich Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen haben könnte. Die Ergebnisse der oben erwähnten Studie mit beiden Dosierungen von Salmeterol zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der 100-µg- und der 200-µg-Gruppe hinsichtlich Exazerbationen.

Bewertung von Tiotropium im Vergleich zu aktiven Komparatoren in anderen systematischen Übersichten

Die Bewertung der Vergleiche Tiotropium vs. Formoterol und vs. Indacaterol basiert auf den beiden Studien FOR258F2402 und INHANCE. Da die entsprechenden Publikationen von Vogelmeier [98] beziehungsweise Donohue [28,29] erst nach der letzten Recherche der aktuellen Übersichtsarbeiten erschienen, findet sich dort keine mit dieser Bewertung vergleichbare Datengrundlage.

Die Übersichten Barr 2008 [117] und Neyt 2009 [118] basieren in ihrer Bewertung des Vergleichs von Tiotropium und Ipratropium vollständig auf der Publikation Vincken 2002 [78]. Die Ergebnisse dieser Veröffentlichung werden im nachfolgenden Abschnitt mit denen dieser Bewertung verglichen. Bis auf eine Konstellation kommen die beiden Übersichtsarbeiten zu den gleichen Ergebnissen wie Vincken 2002. Neyt 2009 stellt bei der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen im Gegensatz zu Vincken 2002 und dieser Bewertung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Ipratropium fest. Der Grund dafür ist, dass Neyt 2009 mit der inversen Varianzmethode eine

andere Auswertung auf Basis einer Normalverteilungsannahme wählt. Vincken 2002 stellt mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test keinen signifikanten Unterschied fest. Diese vorab geplante Auswertung war auch Basis der Bewertung dieses Berichts (siehe Abschnitt 5.3.2.2).

Der Beleg für den Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der Studie POET. Die entsprechene Publikation Vogelmeier 2011 [47] konnte von den aktuellen Übersichten noch nicht berücksichtigt werden, daher finden diese keine entsprechenden Effekte.

Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit Baker 2009 [120] lassen sich nicht mit denen dieser Bewertung vergleichen, da in den Ergebnissen nicht zwischen den einzelnen langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika differenziert wird, sondern Tiotropium nur in Relation zur gesamten Wirkstoffgruppe bewertet wird.

Bewertung von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium in der Publikation Vincken 2002

Die Ergebnisse der beiden Studien 205.126A und 205.126B wurden als gemeinsame Analyse von Vincken et al. [78] 2002 publiziert. Die beiden Studien stellen auch für die vorliegende Nutzenbewertung den gesamten Studienpool zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium, sodass ein direkter Vergleich der Ergebnisse der Publikation von Vincken et al. und der vorliegenden Nutzenbewertung möglich ist. Hinsichtlich der meisten Endpunkte entsprechen die Ergebnisse von Vincken et al. 2002 denen der vorliegenden Bewertung.

Zur vorliegenden Bewertung diskrepante Ergebnisse finden sich dort hinsichtlich des TDI und des SGRQ. Vincken et al. stellten für beide Endpunkte jeweils hinsichtlich des mittleren Scores und hinsichtlich der Responderanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium gegenüber Ipratropium fest. Die Autoren berichten die entsprechenden Gruppenunterschiede, aber in keinem Fall die konkrete Zahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergab sich für beide Endpunkte jeweils kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium. Hinsichtlich des mittleren TDI-Scores zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter, jedoch irrelevanter Effekt zugunsten Tiotropium. Hinsichtlich des mittleren SGRQ-Scores zeigte sich in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gepoolten Schätzers als nicht sinnvoll angesehen wurde. Darüber hinaus zeigte nur die Studie 205.126B, die im Gegensatz zur Studie 205.16A ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial hatte, einen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 39 auf Seite 175). Diese Heterogenität wurde in der gepoolten Analyse auf Basis individueller Patientendaten in der Publikation von Vincken et al. nicht deutlich. Weiterhin lässt sich ohne Kenntnis der Zahl der ausgewerteten Patienten in den einzelnen Studien nicht bewerten, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde; so kann ggf. die Bewertung des Ergebnisses nicht sinnvoll sein, wenn mehr als 30 % der Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, wie dies z. B. beim SGRQ bei der Studie UPLIFT der Fall war.

Aus diesem Grund wurde es auch nicht als sinnvoll erachtet, die Responderanalysen aus Vincken 2002 zum TDI und SGRQ in die Nutzenbewertung einzuschließen. In den vorliegenden Studienberichten zu den Studien 205.126A und 205.126B fanden sich keine Angaben zu diesen Responderanalysen, und anhand der Angaben der Publikation Vincken 2002 zur gepoolten Analyse war es nicht möglich abzuschätzen, ob eine Heterogenität zwischen den Einzelstudien oder ein hoher Anteil nicht berücksichtigter Patienten vorlag.

Lediglich in 2 Fällen wurde in diesem Bericht auf gepoolte Daten zurückgegriffen, und zwar auf die jeweiligen p-Werte des Wilcoxon-Tests zu den Endpunkten Zahl der Exazerbationen und Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen aus der Publikation Vincken 2002. In diesem Fall waren der Endpunkt und die Zahl der ausgewerteten Patienten aus den Studienberichten bekannt. Zum anderen diente das gepoolte Ergebnis als Zusatzinformation zu den bekannten Ergebnissen der Einzelstudien zum Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, die zusammen jeweils die Basis der Bewertung hinsichtlich der Häufigkeit von Exzerbationen beziehungsweise der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen bildeten. In beiden Fällen waren die Ergebnisse konsistent.

6.2.3 Vergleich von HandiHaler und Respimat

Es lagen zu Tiotropium, appliziert durch Respimat, nur 4 ausschließlich placebokontrollierte Studien vor. Da keine Studien vorlagen, in denen die beiden Applikationsformen direkt verglichen wurden, wurde der Einfluss des Inhalators in Form von Interaktionstests aus Metaregressionen der nach Inhalator gruppierten Studien in Meta-Analysen bestimmt. Nur bei 3 Studienendpunkten ergab sich hierdurch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Inhalator (Symptomscore Giemen, Symptomscore Husten, Symptomscore Brustenge). In keinem der 3 Fälle ergab sich aber bei getrennter Betrachtung der Inhalatoren ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, sodass sich daraus insgesamt keine fazitrelevante Effektmodifikation durch den Inhalatortyp ergab. Da nur placebokontrollierte Respimatstudien vorlagen, gelten die Bewertungen dieses Berichts bzgl. des Zusatznutzens von Tiotropium nur für die Applikation durch den HandiHaler. Darüber hinaus gilt auch der Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben, nur für die Applikation per HandiHaler. In der Studie UPLIFT, die mit dem HandiHaler durchgeführt wurde, zeigte sich, dass bei den Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns das Rauchen aufgegeben hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium vorlag, nicht aber bei den Patienten, die noch rauchten. Die Studie 205.372, bei der Tiotropium mit dem Respimat appliziert wurde, zeigte bei der entsprechenden Subgruppenanalyse keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Bewertung der beiden Applikatonsformen von Tiotropium in anderen systematischen Übersichten

Da zum Zeitpunkt der Recherche der aktuellen Übersichtsarbeiten [118-120,129] noch keine Publikationen zu den Respimatstudien erschienen waren, finden sich dort entsprechend keine Vergleiche zu den Inhalatortypen. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 beschäftigt sich aber intensiv auf Basis inzwischen publizierter Daten mit dem Thema Mortalität bei der

Applikation von Tiotropium durch den Respimat. Diese wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

Mortalität bei der Applikation von Tiotropium mit dem Respimat

Sing et al. zweifelten bereits 2008 an der Sicherheit von Anticholinergika hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität [130]. Die gewählte Methodik wurde zwar von Fachleuten der FDA infrage gestellt. Es wurde aber eingeräumt, dass die in Studien zu erkennende potenziell erhöhte Mortalität von Tiotropium, appliziert per Respimat, ein ungelöstes Problem sei [131]. Singh et al. stellten in einer aktuellen systematischen Übersicht aus dem Jahr 2011 [132] fest, dass die Applikation von Tiotropium mit dem Respimat im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist (RR [95 %-KI]: 1,52 [1,06; 2,16]). Gleiches gilt für die kardiovaskuläre Mortalität (RR [95 %-KI]: 2,05 [1,06; 3,99]). Da diese Ergebnisse von denen der vorliegenden Nutzenbewertung abweichen, werden im Folgenden die Gründe für diese Diskrepanzen diskutiert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung zeigte die Meta-Analyse zur Gesamtmortalität für den Vergleich von Tiotropium und Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Risikodifferenz [95 %-KI]: 0,002 [-0,002; 0,005], Abbildung 59 auf Seite 239). Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden in dieser Meta-Analyse die Studien mit dem HandiHaler und dem Respimat gemeinsam bewertet. Betrachtet man lediglich die Studien, bei denen der Respimat zum Einsatz kam, ausgewertet als Odds Ratio, zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95 %-KI]: 1,25 [0,66; 2,37], Abbildung 82 in Anhang E).

Diese Diskrepanz zwischen der Analyse der Studien mit dem Respimat hinsichtlich der Gesamtmortalität in der vorliegenden Nutzenbewertung und der oben beschriebenen Meta-Analyse von Singh et al. 2011 lässt sich dadurch erklären, dass unterschiedliche Studienpools eingeschlossen wurden, die sich wie folgt unterscheiden:

- Da Singh et al. 2011 keine Details zu den Studiencharakteristika der Studie 1205.14 vorlagen, berücksichtigten sie im Gegensatz zur vorliegenden Nutzenbewertung diese Studie nicht. Mit etwa 430 Teilnehmern pro Gruppe hat die Studie 1205.14 eine relevante Größe und einen entsprechenden Einfluss auf das Ergebnis.
- In die Meta-Analyse von Singh et al. 2011 gingen 2 3-armige 12-Wochen-Studien ein (5 und 10 μg Tiotropium, Placebo), die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden, da sie als zu kurz erachtet wurden, um gegebenenfalls transiente Effekte bei der Bewertung von Tiotropium "für die inhalative Dauertherapie von Patienten mit COPD" zu erkennen.
- In die Meta-Analyse von Singh et al. 2011 flossen auch die Todesfälle ein, die unter Behandlung mit 10 μg Tiotropium aufgetreten sind. Die Studienarme mit 10 μg Tiotropium wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, weil diese Dosierung in Deutschland nicht zugelassen ist.

Der Einfluss der Studie 1205.14 (Dauer: 6 Monate) wurde von Singh et al. 2011 in 2 Sensitivitätsanalysen untersucht: In die erste Sensitivitätsanalyse wurde die Studie 1205.14 zusätzlich zum Studienpool der Primäranalyse eingeschlossen (d. h. einschließlich der 12-Wochen-Studien und der Behandlungsarme mit 10 µg Tiotropium). Diese Analyse zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität unter Tiotropium (RR [95 %-KI]: 1,42 [1,01; 2,00]). Die zweite Sensitivitätsanalyse, in der ausschließlich Studienarme, die zulassungskonform mit 5 µg Tiotropium behandelt wurden, mit Placebo verglichen wurden (einschließlich der 12-Wochen-Studien), zeigte keine statistisch signifikant erhöhte Mortalität (RR [95 %-KI]: 1,36 [0,96; 1,94]).

Ein weiterer Unterschied zwischen der Analyse von Singh et al. 2011 und der vorliegenden Nutzenbewertung liegt in der Anzahl der berücksichtigten Todesfälle aus 3 der eingeschlossenen Studien. Singh et al. 2011 verwendet Werte der Studien 205.254 und 205.255 einschließlich retrospektiv festgestellter Todesfälle, die unter Studienabbrechern aufgetreten waren. Die Herkunft dieser Zahlen ist unklar, sie sind den dazu angegebenen Quellen nicht zu entnehmen [133-135]. Aus der Studie 205.372 flossen die Todesfälle ein, die während der geplanten Behandlungsdauer aufgetreten waren, und nicht die in der vorliegenden Nutzenbewertung bewerteten Daten aus der maximalen Nachbeobachtung der Studienabbrecher ("Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage", siehe Tabelle 61 auf Seite 235).

Zudem wurde eine andere statistische Auswertung durchgeführt: Die Meta-Analyse wurde nach dem Modell mit festen Effekten berechnet, wobei als Effektmaß das relative Risiko gewählt wurde und die Gewichte nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet wurden. Eine Meta-Analyse der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Respimatstudien unter Verwendung der Todesfälle und Methodik analog den Analysen von Singh et al. 2011 zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,34 [0,94; 1,92]; Abbildung 83 in Anhang E). Zusätzlich wurde eine Meta-Analyse angefertigt, die genau derjenigen in der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht, reduziert auf die Respimatstudien unter Einschluss der beiden 12-Wochen-Studien, die von Voshaar et al. 2008 in einer Publikation veröffentlicht wurden [136]. Die Patientenzahlen wurden der Publikation Singh et al. 2001 entnommen. Diese Analyse ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RD [95 %-KI]: 0,004 [-0,003; 0,011]; Abbildung 84 in Anhang E).

Auch für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität stellt Singh et al. 2011 in einer Meta-Analyse der beiden 12-Wochen-Studien (jeweils kein Todesfall), der Studie 205.372 und der gepoolten Todesfälle der Studien 205.254 und 205.255 eine statistisch signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Tiotropium fest. Verwendet wurde für diesen Endpunkt offensichtlich die gleiche Operationalisierung, wie sie in der vorliegenden Nutzenbewertung in Abschnitt 5.3.5 bei der Studie 205.372 verwendet wurde, denn die Zahl der Toten entsprach genau den Werten zum "Kardiovaskulären Endpunkt – nur tödliche Ereignisse" (siehe Tabelle 56 auf Seite 222). Da den Autoren von Singh et al. 2011 die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse vorlag, extrahierten sie die entsprechenden Daten für diesen

Endpunkt auch für den Pool der Studien 205.254 und 205.255. Insgesamt ergaben sich daraus 8 Todesfälle in der Tiotropium- und 1 Todesfall in der Placebogruppe. Dies beinhaltete allerdings auch diejenigen Patienten, die mit 10 μg Tiotropium, also außerhalb der Zulassung, behandelt worden waren. Für den vorliegenden Bericht wurden aus der Auflistung der Todesfälle in den vorliegenden Studienberichten der Studie 1205.14 und – unter Ausschluss der Patienten, die mit 10 μg Tiotropium behandelt wurden – der Studien 205.254 und 205.2556 die Todesfälle extrahiert, die sich dem kardiovaskulären Endpunkt zuordnen lassen. Die entsprechende Meta-Analyse aller 4 Respimatstudien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95 %-KI]: 1,75 [0,91; 3,35], siehe Abbildung 83 in Anhang E).

Zusammenfassend ergibt sich bei Betrachtung der zulassungskonform behandelten Patienten aus den vorliegenden Daten kein Beleg dafür, dass die Applikation von Tiotropium durch den Respimat zu einer erhöhten Mortalität oder kardiovaskulären Mortalität von Tiotropium gegenüber Placebo führt. Dies bedeutet jedoch auch, dass auf Basis der vorhandenen Daten nicht auszuschließen ist, dass eine solche erhöhte Mortalität unter Verwendung des Respimat vorliegt. Es ist durchaus möglich, 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 Respimatstudien höher ist als unter Placebo. In die Auswertung gingen Daten von insgesamt ca. 6000 Patienten ein. Weitere Erkenntnisse zu dieser Fragestellung sind von einer laufenden 2-jährigen Studie mit geplanten 17 000 Patienten zu erwarten, die die beiden Anwendungsformen von Tiotropium – appliziert per HandiHaler und per Respimat – unter anderem hinsichtlich der Mortalität miteinander vergleicht [137].

7 Fazit

Nutzen von Tiotropium

Tiotropium vs. Placebo

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und für den Zeitraum von bis zu einem Jahr einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen.

Aus einer Langzeitstudie, in der Tiotropium mit dem HandiHaler angewendet wurde, ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben.

In den Bereichen körperliche Belastbarkeit, COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, COPD-bedingte Letalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium.

Zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung und – mit Ausnahme der beiden Endpunkte COPD-Symptome sowie COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – zusätzlich 2 Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.

Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

Zusatznutzen von Tiotropium

Tiotropium vs. Formoterol

Es gibt keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber Formoterol.

Tiotropium vs. Indacaterol

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 300 µg bei COPD-Symptomen.

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol 150 µg hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tiotropium vs. Ipratropium

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium vs. Salmeterol

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 μ g/Tag) hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.

Vergleichende Nutzenbewertung der beiden Tiotropiumbromid-Anwendungsformen HandiHaler und Respimat

Es gab keine bewertungsrelevante Studie, die die beiden Tiotropium-Inhalatoren, HandiHaler und Respimat, miteinander verglich.

Zum Respimat lagen nur placebokontrollierte Studien vor. Eine fazitrelevante Modifikation des Effektes durch den Inhalatortyp war in placebokontrollierten Studien, bezogen auf die Gesamtpopulationen, nicht festzustellen. Daher gilt das Fazit in diesen Fällen auch für den Respimat. Der oben genannte Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben, gilt hingegen nur für die Applikation durch den HandiHaler, da diese Bewertung ausschließlich auf einer mit dem HandiHaler durchgeführten Studie basiert.

Da keine Studien mit dem Respimat im Vergleich zu einer Therapiealternative vorlagen, gelten alle Aussagen zum Zusatznutzen ebenfalls nur für die Applikation durch den HandiHaler.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

1205.14

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A multinational, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel group efficacy and safety comparison over 24 weeks of three doses (50 μ g, 100 μ g, 200 μ g) of BEA 2180 to tiotropium 5 μ g and placebo delivered by the Respimat Inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): BI trial no 1205.14 ; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2009.

Boehringer Ingelheim. 4.5.4 MSC1104_IQWIG: Re–analysis of SGRQ total score in 1205.14; Erratum zu "A multinational, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel group efficacy and safety comparison over 24 weeks of three doses (50 μg , 100 μg , 200 μg) of BEA 2180 to tiotropium 5 μg and placebo delivered by the Respimat Inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): BI trial no 1205.14" [unveröffentlicht]. 2011.

205.117

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A multiple dose comparison of 18 mcg of tiotropium inhalation capsules and placebo in a one-year, double-Blind, safety and efficacy study in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.117; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1999.

205.126A

Boehringer Ingelheim. A multiple dose comparison of 18 µg of tiotropium inhalation capsules and ipratropium metered dose inhaler (2 puffs of 20 µg) in a one-year, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.126A; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2000.

Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19(2): 209-216.

205.126B

Boehringer Ingelheim. A multiple dose comparison of 18 µg of tiotropium inhalation capsules and ipratropium metered dose inhaler (2 puffs of 20 µg) in a one-year, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.126B; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2000.

Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19(2): 209-216.

205.128

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A multiple dose comparison of 18 mcg of tiotropium inhalation capsules and placebo in a one-year, double-blind, safety and efficacy study in

adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.128; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1999.

205.130

Boehringer Ingelheim UK. A multiple dose comparison of tiotropium inhalation capsules, salmeterol inhalation aerosol and placebo in a six-month, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.130; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest 2002; 122(1): 47-55.

Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. Respir Med 2003; 97(9): 1014-1020.

205.137

Boehringer Ingelheim UK. A multiple dose comparison of tiotropium inhalation capsules, salmeterol inhalation aerosol and placebo in a six-month, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.137; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

205.214 (MISTRAL)

Boehringer Ingelheim. Effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the severity of airflow obstruction during long-term treatment in patients with moderately severe COPD: impact on severity and incidence of exacerbations; a one-year parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study; trial no 205.214; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 13.04.2004 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.214_new.pdf.

Boehringer Ingelheim France. Effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the severity of airflow obstruction during long-term treatment in patients with moderately severe COPD: impact on severity and incidence of exacerbations; a one-year parallel group, double-blind, randomized, placebo-controlled study; MISTRAL; BI trial no 205.214; clinical trial report; revision no. 1 [unveröffentlicht]. 2004.

Dusser D, Bravo ML, Iacono P, Leleu O, Esculpavit G, Deschamps O et al. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur Respir J 2006; 27(3): 547-555.

205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)

Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled 25-week trial to compare the effect of tiotropium Inhalation Capsules (18 mcg) once daily on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) participating in 8 weeks of pulmonary rehabilitation: trial no 205.230; tabulated study report [online]. In:

Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 20.08.2003 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.230 U03-3251.pdf.

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled 25-week trial to compare the effect of tiotropium inhalation capsules (18 mcg) once daily on exercise tolerance in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) participating in 8 weeks of pulmonary rehabilitation: BI trial no 205.230; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2003.

Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127(3): 809-817.

Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(1): 127-136.

205.235 (UPLIFT)

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. UPLIFT: Understanding Potential Long-term Impacts on Function with tiotropium; a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the rate of decline of lung function with tiotropium 18 mcg inhalation capsule once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); BI trial no 205.235; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2008.

Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the rate of decline of lung function with tiotropium 18 mcg inhalation capsule once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): trial no 205.235; tabulated trial report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 28.10.2008 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.235_U08-3718-03.pdf.

Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(10): 948-955.

Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009; 374(9696): 1171-1178.

Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. COPD 2004; 1(2): 303-312.

Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. Respir Med 2010; 104(10): 1495-1504.

Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. Eur Respir J 2010; 35(2): 287-294.

Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359(15): 1543-1554.

Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. Eur Respir J 2010; 36(1): 65-73.

205.247

Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, Paggiaro PL, Lessi P, Kesten S et al. Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(4): 771-780.

Boehringer Ingelheim Italia. A randomized, double blind, placebo controlled trial to compare the effect of tiotropium inhalation capsules on exercise tolerance in patients with COPD participating in 8 weeks of pulmonary rehabilitation: BI trial no 205.247; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2007.

205.254

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind placebo controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 μ g [2 actuations of 2.5 μ g] and 10 μ g [2 actuations of 5 μ g]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): trial no 205.254; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 06.12.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.254_U05-2112_upload.pdf.

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind placebo controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 μ g [2 actuations of 2.5 μ g] and 10 μ g [2 actuations of 5 μ g]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.254; clinical trial report; revision no. 1 [unveröffentlicht]. 2006.

Boehringer Ingelheim. A combined analysis of efficacy and safety data obtained in studies 205.254 and 205.255: two randomised, double-blind, efficacy and safety comparisons of one year treatment of two doses (5µg [2 actuations of 2.5µg] and (10µg [2 actuations of 5µg] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); BI trial no 205.9992; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2006.

205.255

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 μ g [2 actuations of 2.5 μ g] and 10 μ g [2 actuations of 5 μ g]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): trial no 205.255; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 12.12.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.255_U05-2113_upload.pdf.

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 μ g [2 actuations of 2.5 μ g] and 10 μ g [2 actuations of 5 μ g]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.255; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.

Boehringer Ingelheim. A combined analysis of efficacy and safety data obtained in studies 205.254 and 205.255: two randomised, double-blind, efficacy and safety comparisons of one year treatment of two doses ($5\mu g$ [2 actuations of $2.5\mu g$] and ($10\mu g$ [2 actuations of $5\mu g$] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); BI trial no 205.9992; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2006.

205.256 (TIPHON)

Boehringer Ingelheim. Effects of a 9-months treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in patients with COPD: trial no 205.256; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 02.08.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.256_U05-1961_new_upload.pdf.

Boehringer Ingelheim France. Effect of a 9-month treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: validation of a new HRQoL questionnaire appropriate to common daily practice (TIPHON study); BI trial no 205.256; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.

Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, Verkindre C, Bravo ML, Brun M et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(2): 301-310.

205.259 (SAFE)

Boehringer Ingelheim. Spiriva assessment of FEV1 (SAFE): the effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV1 during long-term treatment in patients with COPD; a one-year parallel group, double-blind, randomised, placebo-controlled study; trial no 205.259; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 31.10.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.259_U05-3345_new_upload.pdf.

Boehringer Ingelheim Canada. Spiriva assessment of FEV1 (SAFE): the effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV1 during long-term treatment in patients with COPD; a one-year parallel group, double-blind, randomised, placebo-controlled study; study no 205.259; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.

Chan CKN, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J 2007; 14(8): 465-472.

205.266

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the proportion of patients experiencing an exacerbation and proportion of patients hospitalized for an exacerbation over 6 months during treatment with tiotropium 18 mcg capsule once daily in patients with COPD in a Veterans Affairs setting: BI trial no 205.266; clinical trial report; revision 1 [unveröffentlicht]. 2004.

Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the proportion of patients experiencing an exacerbation and proportion of patients hospitalized for an exacerbation over 6 months during treatment with tiotropium 18 mcg capsule once daily in patients with COPD in a Veterans Affairs setting: trial no 205.266; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 04.02.2004 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.266_new.pdf.

Greenland S, Lanes S, Jara M. Estimating effects from randomized trials with discontinuations: the need for intent-to-treat design and G-estimation. Clin Trials 2008; 5(1): 5-13.

Kesten S, Plautz M, Piquette CA, Habib MP, Niewoehner DE. Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials. Eur Respir J 2007; 30(5): 898-906.

Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. Chest 2007; 131(1): 20-28.

Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JAD Jr, Korducki L et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143(5): 317-326.

Rice KL, Leimer I, Kesten S, Niewoehner DE. Responses to tiotropium in African-American and Caucasian patients with chronic obstructive pulmonary disease. Transl Res 2008; 152(2): 88-94.

205.270

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the changes in inflammatory markers and exacerbation frequency in induced

sputum following treatment with tiotropium inhalation capsules 18 mcg once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): study no 205.270; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 05.07.2006 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.270_U06-1607_new_upload.pdf.

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the changes in inflammatory markers and in induced sputum following treatment with tiotropium inhalation capsules 18 µg once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.270; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2006.

Powrie DJ, Wilkinson TMA, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. Eur Respir J 2007; 30(3): 472-478.

205.365

Boehringer Ingelheim, Pfizer. A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 mcg of tiotropium inhalation capsules administered by HandiHaler once-daily plus prn albuterol (salbutamol) vs. placebo plus prn albuterol (salbutamol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease subjects naive to maintenance therapy; protocol number Pfizer A4471008/Boehringer Ingelheim 205.365; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

250.368 (EXACTT)

Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled two-year trial to examine the changes in exercise endurance and COPD patients treated with tiotropium (Spiriva HandiHaler) 18 μ g once daily (EXACTT trial): BI trial no 205.368; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.

Cooper CB, Abrazado M, Legg D, Kesten S. Development and implementation of treadmill exercise testing protocols in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010; 5: 375-385.

205.372

Boehringer Ingelheim A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess long term (one-year) efficacy and safety of tiotropium inhalation solution 5 μg (2 puffs of 2.5 μg) delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): trial no 205.372; tabulated trial report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 05.06.2009 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.372_U09-1128.pdf.

Boehringer Ingelheim. A randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess long term (one-year) efficacy and safety of tiotropium inhalation solution 5 μ g (2 puffs of 2.5 μ g) delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); BI trial no 205.372; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2009.

205.389 (POET)

Beeh KM, Hederer B, Glaab T, Müller A, Rutten-van Moelken M, Kesten S et al. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 119-125.

Boehringer Ingelheim. Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, doubleblind, double-dummy, parallel group, one-year study): BI trial no 205.389; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.

Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM et al. tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 364(12): 1093-1103.

CQAB149B2335s (INHANCE)

Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(3): 165-171.

Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(2): 155-162.

Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Online data supplement zu "Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium" (Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(2): 155-162) [online]. 2010 [Zugriff: 20.07.2011]. URL: http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/data/182/2/155/DC1/1.

Novartis. A 26-week treatment, multicenter, randomized, double blind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of two doses of indacaterol (selected from 75, 150, 300 & 600 μ g o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 μ g b.i.d) and open label tiotropium (18 μ g o.d.) as active controls [online]. In: Novartis Clinical Trial Results Database. 16.12.2009 [Zugriff: 08.05.2010]. URL:

http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2744.

Novartis. A 26-week treatment, multicenter, randomized, doubleblind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of two doses of indacaterol (selected from 75, 150, 300 & 600 μ g o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 μ g b.i.d) and open label tiotropium (18 μ g o.d.) as active controls: study CQAB149B2335S; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Fang 2008

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 randomised controlled trial [Chinesisch]. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi 2008; 31(11): 811-814.

FOR258F2402c

Novartis. A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler 10µg b.i.d., tiotropium HandiHaler 18µg o.d. and tiotropium HandiHaler 18µg o.d. in combination with formoterol Certihaler 10µg b.i.d. in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [online]. In: Novartis Clinical Trial Results Database. 04.2007 [Zugriff: 08.05.2010]. URL:

http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2303.

Novartis. A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler 10 μ g b.i.d., tiotropium HandiHaler 18 μ g o.d. and tiotropium HandiHaler 18 μ g o.d. in combination with formoterol Certihaler 10 μ g b.i.d. in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: study FOR258F2402; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol monoand combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. Respir Med 2008; 102(11): 1511-1520.

Jia 2008

Jia X, Fan X. Clinical observation on tiotropium in treating patients with stable COPD [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Internal Medicine 2008; 25(4): 283.

9 Literatur

- 1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie: COPD; Langfassung; Version 1.6 [online]. 04.2008 [Zugriff: 04.06.2009]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf.
- 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. 2010 [Zugriff: 30.09.2011]. URL:
- $\underline{http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport_April112011.pdf}.$
- 3. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005: Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze; die Lunge und ihre Erkrankungen; zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Stuttgart: Thieme; 2005.
- 4. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006; 27(2): 397-412.
- 5. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen: Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [online]. [Zugriff: 08.12.2009]. URL: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml.
- 6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349(9064): 1498-1504.
- 7. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? Clin Chest Med 2004; 25(2): 331-341.
- 8. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51(6): 1-16.
- 9. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2007; 61(8): e1-e40.
- 10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350(10): 1005-1012.
- 11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Onbrez Breezhaler (Indacaterolmaleat) [online]. 22.03.2010 [Zugriff: 13.07.2010]. URL: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2010012-OnbrezBreezhaler.pdf.

- 12. Boehringer Ingelheim, Pfizer. SPIRIVA 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 11.2008 [Zugriff: 18.05.2009]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 13. Nycomed Deutschland. Daxas 500 Mikrogramm Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2010 [Zugriff: 26.04.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 14. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117(5 Suppl 2): 398S-401S.
- 15. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P. The ADMIT series: issues in inhalation therapy; 4: how to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Prim Care Respir J 2009; 19(1): 10-20.
- 16. Boehringer Ingelheim. Respimat Soft Inhaler: Technologie & Funktionsweise [online]. 2009 [Zugriff: 09.12.2009]. URL: http://www.respimat.de/de/Main/respimat/howitworks.
- 17. Boehringer Ingelheim, Pfizer. Spiriva Respimat: Fachinformation [online]. 11.2008 [Zugriff: 18.05.2009]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 18. European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 19.05.1999 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056298en.pdf.
- 19. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
- 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 08.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.
- 21. Fayers P, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester: Wiley; 2007.
- 22. Cohen J. Statistical analysis for the behavioral sciences. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- 23. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
- 24. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
- 25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

- 26. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
- 27. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.
- 28. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Oncedaily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(2): 155-162.
- 29. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Online data supplement zu "Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium" (Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(2): 155-162) [online]. 2010 [Zugriff: 20.07.2011]. URL: http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/data/182/2/155/DC1/1.
- 30. Boehringer Ingelheim. Effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the severity of airflow obstruction during long-term treatment in patients with moderately severe COPD: impact on severity and incidence of exacerbations; a one-year parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study; trial no 205.214; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 13.04.2004 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.214_new.pdf.
- 31. Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled 25-week trial to compare the effect of tiotropium Inhalation Capsules (18 mcg) once daily on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) participating in 8 weeks of pulmonary rehabilitation: trial no 205.230; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 20.08.2003 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.230_U03-3251.pdf.
- 32. Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the rate of decline of lung function with tiotropium 18 mcg inhalation capsule once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): trial no 205.235; tabulated trial report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 28.10.2008 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.235_U08-3718-03.pdf.
- 33. Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind placebo controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): trial no 205.254; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 06.12.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.254_U05-2112_upload.pdf.

- 34. Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): trial no 205.255; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 12.12.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.255_U05-2113_upload.pdf.
- 35. Boehringer Ingelheim. Effects of a 9-months treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in patients with COPD: trial no 205.256; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 02.08.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.256_U05-1961 new upload.pdf.
- 36. Boehringer Ingelheim. Spiriva assessment of FEV1 (SAFE): the effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV1 during long-term treatment in patients with COPD; a one-year parallel group, double-blind, randomised, placebo-controlled study; trial no 205.259; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 31.10.2005 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.259_U05-3345_new_upload.pdf.
- 37. Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the proportion of patients experiencing an exacerbation and proportion of patients hospitalized for an exacerbation over 6 months during treatment with tiotropium 18 mcg capsule once daily in patients with COPD in a Veterans Affairs setting: trial no 205.266; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 04.02.2004 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.266_new.pdf.
- 38. Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the changes in inflammatory markers and exacerbation frequency in induced sputum following treatment with tiotropium inhalation capsules 18 mcg once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): study no 205.270; tabulated study report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 05.07.2006 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.270 U06-1607 new upload.pdf.
- 39. Boehringer Ingelheim A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess long term (one-year) efficacy and safety of tiotropium inhalation solution 5 μg (2 puffs of 2.5 μg) delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): trial no 205.372; tabulated trial report [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 05.06.2009 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.372_U09-1128.pdf.

40. Novartis. A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler 10µg b.i.d., tiotropium HandiHaler 18µg o.d. and tiotropium HandiHaler 18µg o.d. in combination with formoterol Certihaler 10µg b.i.d. in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [online]. In: Novartis Clinical Trial Results Database. 04.2007 [Zugriff: 08.05.2010]. URL:

http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2303.

41. Novartis. A 26-week treatment, multicenter, randomized, double blind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of two doses of indacaterol (selected from 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 µg b.i.d) and open label tiotropium (18 µg o.d.) as active controls [online]. In: Novartis Clinical Trial Results Database. 16.12.2009 [Zugriff: 08.05.2010]. URL:

http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2744.

- 42. GlaxoSmithKline. Multicentre, randomised, double-blind, double dummy, parallel group, 104-week study to compare the effect of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (SERETIDE*) 50/500mcg delivered twice daily via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via the HandiHaler inhalation device on the rate of health care utilisation exacerbations in subjects with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): study no SCO40036 [online]. In: Clinical Study Results Database. 12.07.2007 [Zugriff: 18.05.2010]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_5766_0.pdf.
- 43. Centre for Drug and Evaluation Research. Spiriva HandiHaler: application NDA 21-395; medical review(s) [online]. 30.01.2004 [Zugriff: 22.12.2009]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395_Spiriva.cfm.
- 44. Centre for Drug and Evaluation Research. Spiriva HandiHaler: application NDA 21-395; statistical review(s) [online]. 30.01.2004 [Zugriff: 19.07.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395.pdf_Spiriva_Statr.pdf.
- 45. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. Respir Med 2010; 104(10): 1495-1504.
- 46. Cooper CB, Abrazado M, Legg D, Kesten S. Development and implementation of treadmill exercise testing protocols in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010; 5: 375-385.
- 47. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM et al. tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 364(12): 1093-1103.
- 48. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A multinational, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel group efficacy and safety comparison over 24 weeks

of three doses (50 μ g, 100 μ g , 200 μ g) of BEA 2180 to tiotropium 5 μ g and placebo delivered by the Respirat Inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): BI trial no 1205.14 ; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2009.

- 49. Boehringer Ingelheim. 4.5.4 MSC1104_IQWIG: Re–analysis of SGRQ total score in 1205.14; Erratum zu "A multinational, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel group efficacy and safety comparison over 24 weeks of three doses (50 μg , 100 μg , 200 μg) of BEA 2180 to tiotropium 5 μg and placebo delivered by the Respimat Inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): BI trial no 1205.14" [unveröffentlicht]. 2011.
- 50. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A multiple dose comparison of 18 mcg of tiotropium inhalation capsules and placebo in a one-year, double-Blind, safety and efficacy study in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.117; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1999.
- 51. Boehringer Ingelheim. A multiple dose comparison of 18 µg of tiotropium inhalation capsules and ipratropium metered dose inhaler (2 puffs of 20 µg) in a one-year, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.126A; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2000.
- 52. Boehringer Ingelheim. A multiple dose comparison of 18 µg of tiotropium inhalation capsules and ipratropium metered dose inhaler (2 puffs of 20 µg) in a one-year, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.126B; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2000.
- 53. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A multiple dose comparison of 18 mcg of tiotropium inhalation capsules and placebo in a one-year, double-blind, safety and efficacy study in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.128; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1999.
- 54. Boehringer Ingelheim UK. A multiple dose comparison of tiotropium inhalation capsules, salmeterol inhalation aerosol and placebo in a six-month, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.130; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.
- 55. Boehringer Ingelheim UK. A multiple dose comparison of tiotropium inhalation capsules, salmeterol inhalation aerosol and placebo in a six-month, double-blind, double-dummy, safety and efficacy study in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.137; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.
- 56. Boehringer Ingelheim France. Effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the severity of airflow obstruction during long-term treatment in patients with moderately severe COPD: impact on severity and incidence of exacerbations; a one-year parallel group, double-blind, randomized, placebo-controlled study; MISTRAL; BI trial no 205.214; clinical trial report; revision no. 1 [unveröffentlicht]. 2004.

- 57. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled 25-week trial to compare the effect of tiotropium inhalation capsules (18 mcg) once daily on exercise tolerance in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) participating in 8 weeks of pulmonary rehabilitation: BI trial no 205.230; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2003.
- 58. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. UPLIFT: Understanding Potential Long-term Impacts on Function with tiotropium; a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the rate of decline of lung function with tiotropium 18 mcg inhalation capsule once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); BI trial no 205.235; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2008.
- 59. Boehringer Ingelheim Italia. A randomized, double blind, placebo controlled trial to compare the effect of tiotropium inhalation capsules on exercise tolerance in patients with COPD participating in 8 weeks of pulmonary rehabilitation: BI trial no 205.247; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2007.
- 60. Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind placebo controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 μ g [2 actuations of 2.5 μ g] and 10 μ g [2 actuations of 5 μ g]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.254; clinical trial report; revision no. 1 [unveröffentlicht]. 2006.
- 61. Boehringer Ingelheim. A combined analysis of efficacy and safety data obtained in studies 205.254 and 205.255: two randomised, double-blind, efficacy and safety comparisons of one year treatment of two doses (5µg [2 actuations of 2.5µg] and (10µg [2 actuations of 5µg] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); BI trial no 205.9992; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2006.
- 62. Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses (5 μ g [2 actuations of 2.5 μ g] and 10 μ g [2 actuations of 5 μ g]) of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.255; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.
- 63. Boehringer Ingelheim France. Effect of a 9-month treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: validation of a new HRQoL questionnaire appropriate to common daily practice (TIPHON study); BI trial no 205.256; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.
- 64. Boehringer Ingelheim Canada. Spiriva assessment of FEV1 (SAFE): the effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV1 during long-term treatment in patients with COPD; a one-year parallel group, double-blind, randomised, placebo-controlled study; study no 205.259; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.

- 65. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the proportion of patients experiencing an exacerbation and proportion of patients hospitalized for an exacerbation over 6 months during treatment with tiotropium 18 mcg capsule once daily in patients with COPD in a Veterans Affairs setting: BI trial no 205.266; clinical trial report; revision 1 [unveröffentlicht]. 2004.
- 66. Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the changes in inflammatory markers and in induced sputum following treatment with tiotropium inhalation capsules 18 μg once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): BI trial no 205.270; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2006.
- 67. Boehringer Ingelheim, Pfizer. A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 mcg of tiotropium inhalation capsules administered by Handihaler once-daily plus prn albuterol (salbutamol) vs. placebo plus prn albuterol (salbutamol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease subjects naive to maintenance therapy; protocol number Pfizer A4471008/Boehringer Ingelheim 205.365; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
- 68. Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled two-year trial to examine the changes in exercise endurance and COPD patients treated with tiotropium (Spiriva HandiHaler) 18 μg once daily (EXACTT trial): BI trial no 205.368; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.
- 69. Boehringer Ingelheim. A randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess long term (one-year) efficacy and safety of tiotropium inhalation solution 5 μ g (2 puffs of 2.5 μ g) delivered by the Respimat Inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); BI trial no 205.372; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2009.
- 70. Boehringer Ingelheim. Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, one-year study): BI trial no 205.389; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.
- 71. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double dummy, parallel group, 104 week study to compare the effect of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (SERETIDE) 50/500mcg delivered twice daily via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via the HandiHaler inhalation device on the rate of health care utilisation exacerbations in subjects with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): study SCO40036; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
- 72. Novartis. A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler $10\mu g$ b.i.d., tiotropium HandiHaler $18\mu g$ o.d. and tiotropium HandiHaler $18\mu g$ o.d. in combination with formoterol Certihaler $10\mu g$ b.i.d. in

- patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: study FOR258F2402; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
- 73. Novartis. A 26-week treatment, multicenter, randomized, doubleblind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of two doses of indacaterol (selected from 75, 150, 300 & 600 μ g o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 μ g b.i.d) and open label tiotropium (18 μ g o.d.) as active controls: study CQAB149B2335S; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
- 74. Mahmud AM, Gupta DK, Khan AS, Hassan R, Hossain A, Rahman M et al. Comparison of once daily tiotropium with twice daily salmeterol in Bangladeshi patients with moderate COPD. Respirology 2007; 12(Suppl 4): A211.
- 75. Tsao T, Chuang ML, Chen CH, Tsai YH. A comparison of tiotropium inhalation capsules and ipratropium metered dose inhaler in a double blind efficacy and safety study in Chinese adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 213s.
- 76. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 19(2): 217-224.
- 77. Brusasco V, Hodder R, Miravitlles 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(5): 399-404.
- 78. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19(2): 209-216.
- 79. Dusser D, Bravo ML, Iacono P, Leleu O, Esculpavit G, Deschamps O et al. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur Respir J 2006; 27(3): 547-555.
- 80. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127(3): 809-817.
- 81. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(1): 127-136.
- 82. Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, Paggiaro PL, Lessi P, Kesten S et al. Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(4): 771-780.

- 83. Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, Verkindre C, Bravo ML, Brun M et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(2): 301-310.
- 84. Chan CKN, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J 2007; 14(8): 465-472.
- 85. Greenland S, Lanes S, Jara M. Estimating effects from randomized trials with discontinuations: the need for intent-to-treat design and G-estimation. Clin Trials 2008; 5(1): 5-13.
- 86. Kesten S, Plautz M, Piquette CA, Habib MP, Niewoehner DE. Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials. Eur Respir J 2007; 30(5): 898-906.
- 87. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JAD Jr, Korducki L et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143(5): 317-326.
- 88. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. Chest 2007; 131(1): 20-28.
- 89. Rice KL, Leimer I, Kesten S, Niewoehner DE. Responses to tiotropium in African-American and Caucasian patients with chronic obstructive pulmonary disease. Transl Res 2008; 152(2): 88-94.
- 90. Powrie DJ, Wilkinson TMA, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. Eur Respir J 2007; 30(3): 472-478.
- 91. 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 randomised controlled trial [Chinesisch]. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi 2008; 31(11): 811-814.
- 92. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(10): 948-955.
- 93. Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. COPD 2004; 1(2): 303-312.
- 94. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a

prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009; 374(9696): 1171-1178.

- 95. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359(15): 1543-1554.
- 96. Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. Eur Respir J 2010; 35(2): 287-294.
- 97. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. Eur Respir J 2010; 36(1): 65-73.
- 98. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol monoand combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. Respir Med 2008; 102(11): 1511-1520.
- 99. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(3): 165-171.
- 100. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest 2002; 122(1): 47-55.
- 101. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. Respir Med 2003; 97(9): 1014-1020.
- 102. Beeh KM, Hederer B, Glaab T, Müller A, Rutten-van Moelken M, Kesten S et al. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 119-125.
- 103. Jia X, Fan X. Clinical observation on tiotropium in treating patients with stable COPD [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Internal Medicine 2008; 25(4): 283.
- 104. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8(8): 1398-1420.
- 105. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(5 Pt 2): S77-S120.
- 106. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136(1): 225-244.

107. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. 2005 [Zugriff: 20.07.2011]. URL:

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDWkshp05Clean.pdf.

108. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. 2003 [Zugriff: 20.07.2011]. URL:

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDWkshp2003Clean.pdf.

- 109. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group of the Respiratory Illness Division of the Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Chinesisch]. Zonghua Jie He Hu Xi Za Zhi 2002; 25(8): 453-460.
- 110. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the Transition Dyspnea Index is a total score of one unit. COPD 2005; 2(1): 99-103.
- 111. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
- 112. Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, Friedman MG. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. Chest 2002; 122(4): 1264-1270.
- 113. Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. COPD 2005; 2(1): 75-79.
- 114. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics 1993; 4(5): 353-365.
- 115. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117(6): 1638-1645.
- 116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- 117. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD002876.
- 118. Neyt M, Van den Bruel A, Gailly J, Thiry N, Devriese S. Tiotropium in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Health Technology Assessment [online]. 04.2009 [Zugriff: 17.07.2010]. (KCE Reports; Band 108C). URL: http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=1532.

- 119. Chen AM, Bollmeier SG, Finnegan PM. Long-acting bronchodilator therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Pharmacother 2008; 42(12): 1832-1842.
- 120. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. Pharmacotherapy 2009; 29(8): 891-905.
- 121. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol FCKW-frei, Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 08.2010 [Zugriff: 04.03.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 122. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. J Gen Intern Med 2006; 21(10): 1011-1019.
- 123. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. Respir Res 2006; 7: 147.
- 124. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD006829.
- 125. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MMK et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3): CD001104.
- 126. Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, Smith B et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3): CD006101.
- 127. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1997; 10(4): 815-821.
- 128. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(4): 1283-1289.
- 129. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 2006; 61(10): 854-862.
- 130. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300(12): 1439-1450.

- 131. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium: the FDA's conclusions. N Engl J Med 2010; 363(12): 1097-1099.
- 132. 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.
- 133. Food and Drug Administration. 2009 Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee: FDA briefing material [online]. [Zugriff: 29.06.2011]. URL: https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM190463.pdf.
- 134. Boehringer Ingelheim. Tiotropium (SPIRIVA) RESPIMAT: evaluation of fatal events; synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 02.2010 [Zugriff: 29.06.2011]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/Pooled_Analysis_U10-3255-01.pdf.
- 135. Boehringer Ingelheim. Briefing document: tiotropium [online]. 15.10.2009 [Zugriff: 29.06.2011]. URL:
- $\underline{www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM190466.pdf.}$
- 136. Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, Timmer W, Rubin E, Lowe L et al. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. Respir Med 2008; 102(1): 32-41.
- 137. Boehringer Ingelheim. A randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group design, multi-center trial to compare the efficacy and safety of 2.5 μ g and 5 μ g tiotropium Inhalation solution delivered by the Respimat inhaler with tiotropium inhalation capsules 18 μ g delivered by the HandiHaler [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2011 [Zugriff: 15.08.2011]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126437.
- 138. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
- 139. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
- 140. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, Hagan G, Wedzicha JA. Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations: the INSPIRE study methodology. COPD 2007; 4(3): 177-183.
- 141. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by

salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(1): 19-26.

- 142. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA et al. Online data supplement zu "The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide" (Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(1): 19-26) [online]. 2008 [Zugriff: 20.07.2011]. URL: http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/data/177/1/19/DC1/1.
- 143. Gillissen A, Buhl R, Kardos P, Puhan M, Rabe KF, Rothe T et al. Studienendpunkte bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): "minimal clinically important difference". Pneumologie 2008; 62(3): 149-155.
- 144. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984; 85(6): 751-758.
- 145. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145(6): 1321-1327.
- 146. Weyer G (Ed). Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz Test; 2005.
- 147. EuroQol Group. Euroqol EQ-5D (EQ-5D) [online]. In: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. 09.2011 [Zugriff: 29.09.2011]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/euroqol_eq_5d_eq_5d.
- 148. SMT Medical, BodyMedia. Bodymedia Body Monitoring System [online]. [Zugriff: 01.07.2011]. URL: http://www.smt-medical.de/files/Produktdaten/clinical_german_rev2_lowres.pdf.
- 149. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(1): 111-117.

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

EMBASE 1980 to 2010 April 12

Es wurden folgende Filter übernommen: Wong (2006) [138] – RCT: Embase, Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - SR: Embase, High specificity strategies

#	Searches
1	chronic obstructive lung disease/
2	COPD.ti,ab.
3	chronic obstructive pulmonary disease.ti,ab.
4	or/1-3
5	*cholinergic receptor blocking agent/
6	anticholinergic*.ti,ab.
7	or/5-6
8	(tiotropium* or thiotropium*).ti,ab.
9	136310-93-5.rn.
10	tiotropium bromide/
11	spiriva.ti,ab.
12	or/8-11
13	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.
14	(meta analysis* or systematic review or medline).tw.
15	and/12-13
16	4 and (7 or 12) and 14
17	or/15-16

2. Medline

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to March Week 5 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 12, 2010
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 12, 2010

Es wurden folgende Filter übernommen: RCT: Lefebvre (2008) [139] - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-and precision maximizing version (2008 revision) - SR: Wong (2006) [138] - Medline, High specificity strategies

#	Searches
1	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/
2	COPD.ti,ab.
3	chronic obstructive pulmonary disease.ti,ab.
4	or/1-3
5	*Cholinergic Antagonists/
6	anticholinergic*.ti,ab.
7	or/5-6
8	(tiotropium* or thiotropium*).ti,ab.
9	136310-93-5.rn.
10	spiriva.ti,ab.
11	or/8-10
12	randomized controlled trial.pt.
13	controlled clinical trial.pt.
14	randomized.ab.
15	placebo.ab.
16	clinical trial as topic/
17	randomly.ab.
18	trial.ti.
19	or/12-18
20	(animals not (humans and animals)).sh.
21	19 not 20
22	and/11,21

#	Searches
23	cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw.
24	4 and (7 or 11) and 23
25	22 or 24

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed as supplied by publisher
- PubMed in process

Search	Most Recent Queries
#1	Search COPD[tiab]
#2	Search "chronic obstructive pulmonary disease"[tiab]
#3	Search #1 or #2
#4	Search anticholinergic*[tiab]
#5	Search #3 and #4
#6	Search tiotropium*[tiab] or thiotropium*[tiab]
#7	Search 136310-93-5[rn]
#8	Search spiriva[tiab]
#9	Search #6 or #7 or #8
#10	Search publisher[sb]
#11	Search in process[sb]
#12	Search #9 and (#10 or #11)
#13	Search #5 and (#10 or #11)
#14	Search #12 or #13

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Issue 1, 2010 of the Cochrane Library

ID	Search
#1	MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees
#2	COPD:ti,ab
#3	chronic obstructive pulmonary disease:ti,ab
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MeSH descriptor Cholinergic Antagonists explode all trees
#6	anticholinergic*:ti,ab
#7	(#5 OR #6)
#8	(tiotropium* or thiotropium*):ti,ab
#9	spiriva:ti,ab
#10	(#8 OR #9)
#11	(#10) Clinical Trials
#12	(#4 AND (#7 OR #10)) Cochrane Reviews Other Reviews Technology Assessments

$Anhang \ B-Liste \ der \ ausgeschlossenen \ Dokumente \ zum \ Thema \ mit \ Ausschlussgr\"{u}nden$

Nicht E1 (Population)

1. Magnussen H, Bugnas B, Van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S et al. Spirometric improvements with tiotropium in COPD patients with concommiant asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(Abstract Suppl): A127.

Nicht E2 (Prüfintervention)

- 1. Di Marco F, Verga M, Santus P, Cazzola M, Mondoni M, Belloi E et al. Formoterol (Modulite), tiotropium and their combination in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: preliminary data. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 1905.
- 2. Hanaoka Y, Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y. Effects of the sustained release of theophylilne unfil and tiotropium bromide on pulmonary function and exercise performance in patients with stable chronic obstructive disease [J135]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A114.
- 3. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoke Y, Ouchi Y. Tiotropium bromide inhalation delays the dyspnea onset and decreases dyspnea sensitivity during exercise in patients with COPD [L281]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A212.

Nicht E3 (Vergleichsintervention)

- 1. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Leimer I, Kesten S. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. Respir Med 2009; 103(10): 1415-1420.
- 2. Briggs DD, Witek TJ, Menjoge SS, Kesten S. Evaluating the efficacy of chronic therapy with tiotropium in COPD through discontinuation of treatment. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): Abstract P1589.
- 3. Hirata K, Nishimura M, Ichinose M, Nishimura K, Nagai A, Yoshida M et al. Tiotropium once daily improves health status in Japanese patients with COPD. American Thoracic Society 99th Meeting; 16.-21.05.2003; Seattle, USA: Abstract D079.
- 4. Ichinose M, Nishimura M, Hirata K, Nagai A, Yoshida M, Fukuchi Y. Tiotropium once daily improves spirometry over 24 hours in Japanese patient with COPD. American Thoracic Society 99th Meeting; 16.-21.05.2003; Seattle, USA: Abstract D080.
- 5. Termoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ouchi Y. The effect of transdermal tulobuterol on the efficacy of anticholingergic inhalation of tiotropium bromide in patients with COPD [P813]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A495.

Nicht E4 (Endpunkt)

1. Gross NJ, Paulson D, Kennedy D, Korducki L, Kesten S. A comparison of maintenance tiotropium and salmeterol on arterial blood gas tensions in patients with COPD. Respir Care 2003; 48(11): 1081.

- 2. Gurzhiy O, Pertseva T, Lykholat O. Evaluation of mucociliary clearance 's (MCC) condition in patients with COPD influence of tiotropium bromide (TB) on MCC. Eur Respir J 2007; 30(Suppl 51): 73s.
- 3. Hasani A, Agnew JE, Dilworth JP, Creer D, Mier A, Sarno M et al. Effect of tiotropium on lung ventilatory distribution in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5 Suppl): A282.
- 4. Hasani A, Toms N, Creer DD, Agnew JE, Dilworth JP, Sarno M et al. Effect of inhaled tiotropium on tracheobronchial clearance in patients with COPD. Eur Respir J 2001; 18(Suppl 33): 245s.

Nicht E5 (RCT)

- 1. Dalal AA, Petersen H, Simoni-Wastila L, Blanchette CM. Healthcare costs associated with initial maintenance therapy with fluticasone propionate 250 mug/salmeterol 50 mug combination versus anticholinergic bronchodilators in elderly US Medicare-eligible beneficiaries with COPD. J Med Econ 2009; 12(4): 339-347.
- 2. Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van Mölken M. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. Prim Care Respir J 2010; 19(1): 68-74.
- 3. Garcia Ruiz AJ, Leiva Fernandez F, Martos Crespo F. Cost-effectiveness analysis of tiotropium compared to ipratropium and salmeterol [Spanisch]. Arch Bronconeumol 2005; 41(5): 242-248.
- 4. Gershon AS, Wang L, To T, Luo J, Upshur REG. Survival with tiotropium compared to long-acting beta-2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2008; 5(4): 229-234.
- 5. Gregory MD, Mersfelder TL, Jamieson T. Accidental overdose of tiotropium in a patient with atrial fibrillation. Ann Pharmacother 2010; 44(2): 391-393.
- 6. Miravitlles M, de la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martin A. Use of spirometry and patterns of prescribing in COPD in primary care. Respir Med 2007; 101(8): 1753-1760.
- 7. Molta J, Costa R, Barbara C, Cardosa J, Rulz J, Sousa M. The effect of tiotropium bromide in a stable cohort of COPD patients in Portugal. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 1955.
- 8. Onukwugha E, Mullins CD, DeLisle S. Using cost-effectiveness analysis to sharpen formulary decision-making: the example of tiotropium at the veterans affairs health care system. Value Health 2008; 11(5): 980-988.

- 9. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Monz BU, FitzGerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. Value Health 2005; 8(1): 32-46.
- 10. Perng DW, Wu CC, Su KC, Lee YC, Perng RP, Tao CW. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta agonists and corticosteroids. Respirology 2006; 11(5): 598-602.
- 11. 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(2): 123-135.
- 12. Suh DC, Lau H, La HO, Choi IS, Geba GP. Association between incidence of acute exacerbation and medication therapy in patients with COPD. Curr Med Res Opin 2010; 26(2): 297-306.
- 13. Zhang JC, Wang P, Xiong XZ, Deng L, Xin JB, Ma WL et al. Muscarinic cholinergic receptor antagonists enhanced the expression of CD(8)(+)CD(25)(+)Foxp(3)(+) regulary T cells in stable COPD patients [Chinesisch]. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi 2010; 33(1): 33-36.

Nicht E 6 (Studiendauer)

- 1. Akamatsu K, Yamagata T, Takahashi T, Miura K, Maeda S, Yamagata Y et al. Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal β2-agonist. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20(6): 701-707.
- 2. Ando F, Ruggeri P, Girbino G, Cazzola M. Tiotropium and salmeterol/fluticasone combination do not cause oxygen desaturation in COPD. Respir Med 2008; 102(6): 815-818.
- 3. Baloira A, Vilarino C. Effects of tiotropium bromide in exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 1929.
- 4. Baloira Villar A, Vilarino Pombo C. Bronchodilator efficacy of combined salmeterol and tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Spanisch]. Arch Bronconeumol 2005; 41(3): 130-134.
- 5. Bateman E, Van Dyk M, Chang A. A pilot study comparing tiotropium to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 851.
- 6. 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(1): 20-25.
- 7. Beeh KM, Beier J, Buhl R, Gerken FMN. Efficacy of tiotropium (spriva) in patients with COPD switched from previous treatment with short-acting anticholinergics [J127]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A113.

- 8. Beeh KM, Beier J, Buhl R, Stark-Lorenzen P, Gerken F, Metzdorf N et al. Wirksamkeit von Tiotropiumbromid (Spiriva) bei verschiedenen Schweregraden der chronischobstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Pneumologie 2006; 60(6): 341-346.
- 9. Beeh KM, Beier J, Buhl R, Strak Lorenzen P, Gerken F, Metzdorf N. Efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A519.
- 10. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, Vessey SR, Faiferman I, Langley SJ et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(2): 244-252.
- 11. Brashier B, Dhembare P, Jantikar A, Mahadik P, Gokhale P, Gogtay JA et al. Tiotropium administered by a pressurized metered dose inhaler (pMDI) and spacer produces a similar bronchodilator response as that administered by a Rotahaler in adult subjects with stable moderate-to-severe COPD. Respir Med 2007; 101(12): 2464-2471.
- 12. Brashier B, Trupti B. Tiotropium administered by a pressurized metered dose inhaler (pMDI) and spacer produces a similar bronchodilator therapeutic response as that administered by the Rotahaler in adults with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 855.
- 13. Briggs D Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared to salmeterol in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A518.
- 14. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattycharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther 2005; 18(6): 397-404.
- 15. Brusasco V, Menjoge SS, Kesten S. Flow and volume responders over 12 hours following treatment with tiotropium or salmeterol in patients with COPD [J110]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A110.
- 16. Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y, Aguilaniu B, Leledy C, Iacono P. Dose response to tiotropium administered via the respimat soft mist inhaler (SMI) to patients with COPD. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 318s.
- 17. Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y, Aguilaniu B, Pavia D. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007; 2(4): 559-565.
- 18. Calverley PMA, Lee A, Towse L, Van Noord J, Witek TJ, Kelsen S. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58(10): 855-860.

- 19. Calverley PMA, Towse LJ, Lee A. The timing of dose and pattern of bronchodilatation of tiotropium (TIO) in stable COPD. Eur Respir J 2000; 16(Suppl 31): 56s.
- 20. Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ Jr. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. Chest 2000; 118(5): 1294-1302.
- 21. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A et al. 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(5): 556-561.
- 22. Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, Di Marco F et al. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. Respir Med 2004; 98(12): 1214-1221.
- 23. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, Boveri B, Verga M, Matera MG et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther 2004; 17(1): 35-39.
- 24. 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(5): 524-528.
- 25. Celikel S, Yilmaz A, Seyfikli Z, Etikan I. Evaluation of bronchodiltor response to single dose tiotropium bromide. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 504s.
- 26. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124(5): 1743-1748.
- 27. Celli BR, ZuWallack RL, Wang S, Kesten S. Improvements in inspiratory capacity with tiotropium in patients with COPD. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 491s.
- 28. Chanez P, Burge PS, Dahl R, Creemers J, Chuchalin A, Lamarca R et al. Aclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(1): 15-21.
- 29. Covelli H, Bhattacharya S, Cassino C, Conoscenti C, Kesten S. Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacotherapy 2005; 25(12): 1708-1718.
- 30. Criner GJ, Johnson P, Cassino C, Conoscenti C. Efficacy of tiotropium inhalation powder in COPD patients of African descent [J119]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A112.

- 31. Criner GJ, Sharafkhaneh A, Player R, Conoscenti CS, Johnson P, Keyser MT et al. Efficacy of tiotropium inhalation powder in african-american patients with chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2008; 5(1): 35-41.
- 32. D'Amato M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Cazzola M. Clinical effects of adding fluticasone propionate/salmeterol (FSC) and tiotropium (TIO) in severe-to-very severe COPD. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 218.
- 33. Dawber F, Tandy D, Haussermann S, Betz R. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate 50/500mcg bd versus tiotropium on lung function and mucociliary clearance in COPD patients. Respirology 2005; 10(Suppl 3): A99.
- 34. De Guia T, Punzal P, Canizares L, Sy Naval S, Salonga R, Tan D et al. Evaluation of the response of Filipino COPD patients to tiotropium (EVEREST STUDY). Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A611.
- 35. Di Marco F, Carlucci P, Ccarlucci P, Verga M, Mondoni M, Pistone A et al. A single dose of formoterol (FOR) and tiotropium (TIO) reduce hyperinflation in COPD patients. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): Abstract P1844.
- 36. 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(11): 1925-1932.
- 37. 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(1): 45.
- 38. Freeman D, Sarno M, White L, Lee A, Price D. Spruce: tiotropium in a UK primary care. Thorax 2004; 59(Suppl II): ii100.
- 39. Friedman M, Auerbach D, Campbell S, Dunn L, Illowite J, Littner M et al. Tiotropium in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(3 Suppl): A804.
- 40. Fujimoto K, Komatsu Y, Kanda S, Itou M, Yoshikawa S, Yasuo M et al. Comparison of clinical efficacy of tiotropium and salmeterol for pulmonary function, air-trapping, exercise capacity, and HRQO in COPD. Respirology 2007; 12(Suppl 4): A164.
- 41. Golabi P, Topaloglu N, Karakurt S, Celikel T. Effects of tiotropium and salmeterol/fluticasone combination on lung hyperinflation dyspnea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 33s.
- 42. Golubev L, Gorbunova M, Babak S, Tatarskiy. Sleep architecture in COPD patients during salmeterol versus tiotropium bromide treatment. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 199s.

- 43. Hara K, Kurashima K, Tokunaga D, Ueno M, Aoyagi K, Isobe Z et al. Single blind comparison of tiotropium and salmeterol plus fluticasone propionate of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(Abstract Suppl): A127.
- 44. Hasani A, Agnew J, Dilworth J, Begent L, Mier A, Sarno M et al. Effect of tiotropium on distribution pattern of aerosol particles deposited in the lung. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5 Suppl): A277.
- 45. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. Chest 2004; 125(5): 1726-1734.
- 46. Hsu JY, Perng RP, Lu JY, Wu CP, Huang MS, Luh KT et al. Double-blind randomized parallel group study comparing the efficacy and safety of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD patients in Taiwan. J Formos Med Assoc 2006; 105(9): 708-714.
- 47. Huchon G, Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Guerin JC, Lemerre C et al. Improvements with tiotropium on endurance measure by the shuttle walking test (SWT) and on health related quality of life (HRQoL) in COPD patients. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 287s.
- 48. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. Respir Med 2010; 104(2): 228-236.
- 49. Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Pravettoni C, Dugnani N, Paterniti F, Pessina L et al. Effects of replacing oxitropium with tiotropium on pulmonary function in patients with COPD: a randomized study. Respir Med 2007; 101(3): 476-480.
- 50. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild COPD. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 616s.
- 51. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. Prim Care Respir J 2008; 17(3): 169-175.
- 52. Joshi J, Singh V, Jagannath K, Athavale A, Po J, Gogtay J. Evaluation of tiotropium rotocaps once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease over 4 weeks. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 1930.
- 53. Kawayama T, Hoshino T, Ichiki M, Tsuda T, Kinoshita M, Takata S et al. Effect of addon therapy of tiotropium in COPD treated with theophylline. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(1): 137-147.

- 54. Kawayama T, Ichiki M, Kinoshita M, Koga T, Aizawa H. Tiotropium added to theophylline improves lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease rapidly compared to theophylline alone. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 429s.
- 55. Kesten S, Cassino C, Conoscenti C. Absence of electrocardiographic findings with daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 2004; 126(4 Suppl): 837s.
- 56. Kesten S, Vincken WG, Van Noord JA, Cornelissen PJ. Switching treatment from ipratropium to tiotropium improves short-term clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Chest 2004; 126(4 Suppl): 837S-838S.
- 57. Kim SJ, Kim MS, Lee SH, Kim YK, Moon HS, Park SH et al. A comparison of tiotropium 18mug, once daily and ipratropium 40mug, 4 times daily in a double-blind, double-dummy, efficacy and safety study in adults with chronic obstructive pulmonary disease [Koreanisch]. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2005; 58(5): 498-506.
- 58. Kurashima K, Hara K, Yoneda K, Kanauchi T, Kagiyama N, Tokunaga D et al. Changes in lung function and health status in patients with COPD treated with tiotropium or salmeterol plus fluticasone. Respirology 2009; 14(2): 239-244.
- 59. Langley S, Towse L, Kesten S, Claverley PM. Heart rate and rhythm analysis from holter monitoring in COPD patients receiving tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A592.
- 60. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al. Longacting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(4 Pt 1): 1136-1142.
- 61. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, Wald FD, Cornelissen PJ. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8(9): 1506-1513.
- 62. Maesen FPV, Smeets JJ, Costongs MAL, Wald FDM, Cornelissen PJG. Ba 679 Br, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pilot dose-escalation study in COPD. Eur Respir J 1993; 6(7): 1031-1036.
- 63. Magnussen H, Bugnas B, Van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. Respir Med 2008; 102(1): 50-56.
- 64. Magnussen H, O'Donnell DE, Casaburi R, Keston S, Gerken FF. Spiriva (tiotropium) reduces lung hyper inflation in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A227.
- 65. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciurba FC, Richter K et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. Chest 2005; 128(3): 1168-1178.

- 66. 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(5): 466-470.
- 67. McNicholas WT, Calverley PMA, Edwards C, Lee A. Effects of anticholinergic therapy (tiotropium) on REM-related desaturation (SaO2) and sleep quality in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5 Suppl): A280.
- 68. McNicholas WT, Calverley PMA, Lee A, Edwards JC. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. Eur Respir J 2004; 23(6): 825-831.
- 69. Meshcheriakova N, Belevskiy A, Cherniak A. The role of tiotropium bromide in physical training for patients with COPD. Eur Respir J 2007; 30(Suppl 51): 516s.
- 70. Meyer T, Brand P, Reitmeir P, Scheuch G. Effect of formoterol, salbutamol and tiotropium bromide on the efficacy of lung clearance in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(Abstract Suppl): A646.
- 71. Moita J, Barbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J et al. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. Pulm Pharmacol Ther 2008; 21(1): 146-151.
- 72. Niewoehner DE, Lapidus R, Cote C, Sharafkhaneh A, Plautz M, Johnson P et al. Therapeutic conversion of the combination of ipratropium and albuterol to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22(6): 587-592.
- 73. Noschese P, Salzillo A, De Giglio C, D`Amato G, Matera G, Cazzola M. Bronchodilator response to formeterol (FOR) after regular tiotropium (TIO) or to TIO after regular FOR in COPD patients. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 341s.
- 74. O'Donnell D, Maltais F, Sciurba F, Kesten S, Hamilton A. SPIRIVA (tiotropium) improves sympton-limited exercise tolerance in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A771.
- 75. O'Donnell D, Marciniuk D, Hernandez P, Richter K, Kesten S, Hamilton A. Spiriva (tiotropium) reduces lung hyperinflation at rest and during exercise in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A772.
- 76. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J 2004; 23(6): 832-840.
- 77. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. J Appl Physiol 2006; 101(4): 1025-1035.

- 78. O'Donnell DE, Johnson B, Richter K, Kesten S, Hamilton A. Inspiratory capacity (IC) and dyspnea during recovery from symptom-limited exercise in COPD patients treated with tiotropium. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 214s.
- 79. O'Donnell DE, Magnussen H, Aguilaniu B, Gerken F, Hamilton A, Fluege T. Spiriva (tiotropium) improves exercise tolerance in COPD. National COPD Conference; 14.-15.11.2003; Arlington, USA: Abstract 1192.
- 80. O'Donnell DE, Magnussen H, Aguilaniu B, Gerken F, Hamilton A, Flüge T. Spiriva (tiotropium) improves exercise tolerance in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A227.
- 81. O'Donnell DE, Magnussen H, Aguilaniu B, Make B, Fluege T, Hamilton A. Spiriva (tiotropium) reduces exertional dyspnea in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A265.
- 82. O'Donnell DE, Magnussen H, Gerken F, Kesten S, Fluege T. Mechanisms of improved exercise tolerance in COPD in response to tiotropium. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 288s.
- 83. O'Donnell DE, Magnussen H, Gerken F, Kesten S, Fluege T. Cardiovascular evaluation of tiotropium during constant-work rate exercise in COPD. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): Abstract P430.
- 84. O'Donnell DE, Webb KA. The effect of tiotropium on ventilatory mechanics during exercise in COPD. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(Abstract Suppl): Abstract A51.
- 85. Okudan N, Gok M, Gokbel H, Suerdem M. Single dose of tiotropium improves the 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. Lung 2006; 184(4): 201-204.
- 86. 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(3): 412-417.
- 87. Pavlishchuk SA, Bolotova EV. Comparative efficacy of choline antagonists in chronic obstructive lung disease [Russisch]. Probl Tuberk Bolezn Legk 2005; (7): 37-39.
- 88. Perng 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(4): 778-784.
- 89. Petroianni A, Ceccarelli D, Conti V, Graziani E, Terzano C. Evening administration of tiotropium during combination therapy reduces night symptoms in COPD patients. Eur Respir J 2008; 32(Suppl 52): 757s-758s.

- 90. Prakash O, Kumar R, Rahman M, Gaur SN. The clinico-physiological effect of inhaled tiotropium bromide and inhaled ipratropium bromide in severe chronic obstructive pulmonary disease. Indian Journal of Allergy Asthma and Immunology 2006; 20(2): 105-111.
- 91. Price D, Sarno M, Lee A, Freeman D. SPiRiva usual carE: SPRUCE; tiotropium in a UK primary care COPD population other regular inhaled treatment. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(Abstract Suppl): Abstract F26.
- 92. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. Respir Med 2008; 102(7): 1033-1044.
- 93. Richter K, Stengein S, Muekce M, Riedinger F, Sieder C, Schmidtmann S et al. Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate COPD. Thorax 2003; 58(Suppl 3): iii73-iii74.
- 94. Richter K, Stenglein S, Mucke M, Sieder C, Schmidtmann S, Harnest U et al. Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Respiration 2006; 73(4): 414-419.
- 95. Rossi S, Gladly C, Baril J, Perrault H, Bourbeau J. COPD patients who respond to tiotropium with dyspnea relief: a proof of efficacy? Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(Abstract issue ATS Intern Conf): A648.
- 96. Santus P, Carlucci P, Satariano P, Tuminello G, Guazzi M, Granata S et al. Effect of a single dose of formeterol and tiotropium in exercise tolerance in COPD patients: preliminary data. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): Abstract P2611.
- 97. 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(8): 1798-1803.
- 98. 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(7): 1277-1281.
- 99. 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(7): 592-598.
- 100. Singh D, Hagan G, Cahn A, Leonard TB, Riley JH, O'Connor BJ. Individual and combined responses to salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) and tiotropium (Tio) shown in a COPD clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(Abstract issue ATS Intern Conf): A648.

- 101. 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(3): 203-211.
- 102. Sposato B, Salvatore M, Giovanna MM, Alberto R, Elena C, Aldo G et al. Formoterol or tiotropium bromide do not influence nocturnal hypoxemia in stable COPD. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 1959.
- 103. Tashkin D, Donohue J, Mahler D, Huang H, Schaefer K, Hanrahan J et al. Effect of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in subjects with COPD. Chest 2008; 134(4): 104003s.
- 104. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, Huang H, Goodwin E, Schaefer K et al. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. Respir Med 2009; 103(4): 516-524.
- 105. Tashkin DP, Pearle JL, Varghese S. Improvement of lung function with coadministered formoterol and tiotropium, regardless of smoking status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 2008; 134(4): 103002s.
- 106. Terzano C, Petroianni A, Conti V, Ceccarelli D, Graziani E, Sanduzzi A et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. Respir Med 2008; 102(12): 1701-1707.
- 107. Titova ON, Ignat'ev VA, Didur MD, Chernukho TM, Gul'tiaeva OI. Effect of tiotropium bromide on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Russisch]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult 2008; (4): 17-20.
- 108. Travers J, Laveneziana P, Webb KA, Kesten S, O'Donnell DE. Effect of tiotropium bromide on the cardiovascular response to exercise in COPD. Respir Med 2007; 101(9): 2017-2024.
- 109. Ulubay G, Eyuboglu Oner F, Savas Bozbas S, Simsek A. Three regimens of inhaled bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: comparison of pulmonary function and cardiopulmonary exercise test parameters. Turkish Respiratory Journal 2005; 6(2): 89-94.
- 110. Van Noord J, Aumann J, Janssens E, Mueller A, Cornelissen P. Relation between the aute response to salbutamol and long term FEV1 responses to tiotropium (TIO), formoterol (FORM) and its combination (T=F) in COPD patients. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): Abstract 153.
- 111. Van Noord JA, Aumann J, Janssens E, Mueller A, Cornelissen PJG. A comparison of the 24 hour bronchodilator effect of tiotropium QD [T10] salmeterol BID [SALM] or their combination in COPD. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(Abstract Suppl): Abstract P311.

- 112. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. Eur Respir J 2005; 26(2): 214-222.
- 113. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: effects on airflow obstruction and symptoms. Respir Med 2010; 104(7): 995-1004.
- 114. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. Chest 2006; 129(3): 509-517.
- 115. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium nd ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000; 55(4): 289-294.
- 116. Van Noord JA, Bantji TA, Eland ME. Tiotropium improved lung function more than ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. Evid Based Med 2000; 5(6): 169.
- 117. Van Noord JA, Cornelissen G, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. Efficacy in COPD patients of tiotropium administered via the respimat soft mist inhaler (SMI) compared to handihaler (HH). Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 431s.
- 118. van Noord JA, Cornelissen PJG, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respirat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. Respir Med 2009; 103(1): 22-29.
- 119. Van Noord JA, Qumann J, Janssens E, Mueller A, Cornelissen PJG. Comparison of once daily tiotropium, twice daily formoterol and the free combination, once daily, in patients with COPD. American Thoracic Society 99th Meeting; 16.-21.05.2003; Seattle, USA: Abstract P421.
- 120. Van Noord JA, Smeets JJ, Custers FLJ, Korducki L, Cornelissen PJG. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 19(4): 639-644.
- 121. Van Noord JA, Smeets JJ, Otte A, Bindels H, Mueller A, Cornellissen PJG. The effect of tiotropium, salmeterol and it's combination on dynamic hyperinflation in COPD. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(Abstract Suppl): Abstract P310.
- 122. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guerin JC, Le Merre C et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2006; 73(4): 420-427.

- 123. Voshaar T, Lapidus R, Maleki Yazdi R, Timmer W, Rubin E, Lowe L et al. A randomised study of tiotropium respimat soft mist inhaler versus ipratropium PMDI in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006; 61(Suppl 2): ii40.
- 124. Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, Timmer W, Rubin E, Lowe L et al. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. Respir Med 2008; 102(1): 32-41.
- 125. Zheng JP, Kang J, Cai BQ, Zhou X, Cao ZL, Bai CX et al. Comparison of tiotropium inhalation capsules and ipratropium metered dose inhaler in a randomized, double-blind, double-dummy, efficacy and safety study in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Chinesisch]. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi 2006; 29(6): 363-367.

Nicht E7 (Vollpublikation

- 1. Arievich H, Potena A, Fonay K, Vogelmeier CF, Overend T, Smith J et al. Formoterol given either alone or together with tiotropium reduces the rate of exacerbations in stable COPD patients. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 440s.
- 2. Bateman ED, Hodder R, Miravitlles M, Lee A, Towse L, Serby C. A comparitive trial of tiotropium, salmeterol and placebo: health-related quality of life. Eur Respir J 2001; 18(Suppl 33): 26s.
- 3. Bateman ED, Jenkins C, Korducki L, Kesten S. Tiotropium (TIO) improves health care resource utilization (HRU) and patient disability in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A111.
- 4. Brusasco V, Thompson P, Vincken W, Lee A, Towse L, Witek TJ. Improvement of dyspnea following of six months treatment with tiotropium but not with salmeterol in patients with COPD. Eur Respir J 2001; 18(Suppl 33): 26s.
- 5. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Kesten S. Improvement in exercise endurance with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A756.
- 6. Cooper CB, Kukafka D, Casburi R, Kesten S. Tiotropium augments improvements in dyspnea and health-related quality of life following pulmonary rehabilitation in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A518.
- 7. Creemers J, Vincken W, Van Noord JA, Bantje T, Korducki L, Moonen D et al. Tiotropium (TIO) reduces the incidence of COPD exacerbations compared to ipratropium (IB). Eur Respir J 2000; 16(Suppl 31): 54s.
- 8. Donohue JF. Alterations in bronchodilator effectiveness over six months with tiotropium and salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A227.

- 9. Donohue JF, Van Noord JA, Langley SJ, Lee A, Kesten S, Towse LJ. Superior bronchodilaton of once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. Eur Respir J 2001; 18(Suppl 33): 26s.
- 10. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 513s.
- 11. Dusser D, Bravo ML, Ianono P. Tiotropium COPD exacerbations the MISTRAL study. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 513s.
- 12. Dusser D, Viel K, Bravo ML, Iacono P. Tiotropium reduces moderate-to-severe exacerbations in COPD patients irrespective of concomitant use of inhaled corticosteroids (ICS) [H606]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A603
- 13. Dusser D, Viel K, Rouyrre N, Iancono P. Tiotropium reduces COPD exacerbations requiring treatment with systemic corticosteroids, antibiotics, or hospitalizations [H 605]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A603.
- 14. Friedman M, Morera G, Menjoge S, Kesten S. Reduced COPD exacerbations with tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A270.
- 15. Gunther K, Lee A, Kesten S, Towse L. Superior bronchodilation of once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD [online]. In: 1st International Primary Care Respiratory Group Congress; 07.-09.07.2002; Amsterdam, Niederlande; booklet of abstracts. 2002. S. 112. [Zugriff: 28.07.2010]. URL: http://www.theipcrg.org/conferences/abstractbook.pdf.
- 16. Mahler DA, Montner P, Brazinsky SA, Goodwin B, Menjoge SS, Witek TJ. Tiotropium (Spiriva), a new long-acting anticholinergic bronchodilator, improves dyspnea in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(3 Suppl): A892.
- 17. Niewoehner D, Gonzalez Rothi R, Shigeoka J, Korducki L, Cassino C, Kesten S et al. Reduced COPD exacerbations in patients without first-dose peak FEV increases 15% with tiotropium. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(Abstract Suppl): Abstract P319.
- 18. Niewoehner D, Rice K, Cote C, Korducki L, Cassino C, Kesten S. Characteristics of COPD and response to once-daily tiotropium in African Americans in the VA medical system. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(Abstract Suppl): Abstract F41.
- 19. Niewoehner D, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Korducki L et al. Reduced COPD exacerbations and associated health care utilization with once-daily tiotropium (TIO) in the VA medical system. Am J Respir Crit Care Med 2004; 167(Suppl): A207.
- 20. Niewoehner DE, Rice K, Cassino C, Leimer I, Kesten S. Reductions in COPD exacerbations with tiotropium in African Americans in the VA medical system. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(Abstract Suppl): A135.

- 21. Powrie D, Wilkinson T, Donaldson G, Viel K, Jones P, Scrine K et al. The effect of tiotropium on diary based exacerbation frequency in COPD [H611]. Proc Am Thorac Soc 2006; 3(Abstract Suppl): A604.
- 22. Powrie DJ, Donaldson GC, Wilkinson TM, Jones P, Viel K, Kesten S et al. Tiotropium reduces exacerbations and common colds in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(Abstract Suppl): A135.
- 23. Powrie J, Wilkinson M, Donaldson C, Wedzicha A. Tiotropium reduces subjectively reported sputum production in COPD. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 661s.
- 24. San Pedro G, Elias D, Serby C, Witek T. Tiotropium (Spiriva): on year bronchodilator efficacy established with once daily dosing in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(3 Suppl): A749.
- 25. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, Hagan G, Wedzicha J. Effect of salmeterol/fluticasone propionate versus tiotropium bromide on exacerbations: the INSPIRE study (investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations). Eur Respir J 2007; 30(Suppl 51): 688s.
- 26. Spencer S. Decline in health status over one year is eliminated by tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A228.
- 27. Spencer S, Jones PW. Short-term changes in health status with tiotropium predict long-term changes in health status. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): Abstract P1611.
- 28. Stockley R, Calverley P, Seemungal T, Hagan G, Wedzicha J. Effect of salmeterol/fluticasone proppionate versus tiotropium bromide on withdrawal rate, health status, lung function and mortality INSPIRE (investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations study). Eur Respir J 2007; 30(Suppl 51): 34s.
- 29. Tonnei AB, Bravo ML, Brun M. Clinically significant improvements of health status of COPD patients after 9 months treatment with tiotropium bromide the TIPHON study. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(Abstract Suppl): Abstract P302.
- 30. Tonnei AB, Perez T, Grosbois JM, Bravo ML, Brun M. Improvement in HRQoL of COPD patients after 9 months treatment with tiotropium bromide: use of a new scale for daily medical practice. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): Abstract 1934.
- 31. Van Noord JA, Jones PW, Vincken W, Greefhorst AP, Moonen D, Korducki L et al. Tiotropium (TIO): improved quality of life compared to ipratropium (IB) in patients with COPD. Eur Respir J 2000; 16(Suppl 31): 54s.
- 32. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje T, Korducki L, Moonen D et al. Superior bronchodilator effects of tiotropium (TIO) Vs. ipratropium (IB) in COPD over a one year clinical trial. Eur Respir J 2000; 16(Suppl 31): 55s.

- 33. Vogelmeier CF, Harari SA, Fonay K, Beier J, Overend T, Till D et al. Formoterol and tiotropium both improve lung function in stable COPD patients with some additional benefit when given together. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 429s.
- 34. Wedzicha J, Stockley R, Seemungal T, Hagan G, Calverley P. The INSPIRE study: effect of salmeterol/fluticasone propionate versus tiotropium bromide on COPD exacerbations. Respirology 2007; 12(Suppl 4): A112.
- 35. Zu Wallack R, Jones P, Kotch A, Goodwin B, Menjoge S, Serby C. Tiotropium (Spiriva) improves health status in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(3 Suppl): A892.

Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen

- 1. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. Pharmacotherapy 2009; 29(8): 891-905.
- 2. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Erratum: "Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis (Thorax 2006; 61(10): 854-862). Thorax 2007; 62(2): 191.
- 3. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD002876.
- 4. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 2006; 61(10): 854-862.
- 5. Chen AM, Bollmeier SG, Finnegan PM. Long-acting bronchodilator therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Pharmacother 2008; 42(12): 1832-1842.
- 6. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. Chest 2005; 127(1): 335-371.
- 7. Evans EW. New treatment for chronic obstructive pulmonary disease: tiotropium bromide. J Pharm Technol 2005; 21(3): 144-149.
- 8. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease: an evidence-based approach to treatment with a focus on anticholinergic bronchodilation. Mayo Clin Proc 2008; 83(11): 1241-1250.
- 9. Hanania NA. Optimizing maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: strategies for improving patient-centered outcomes. Clin Ther 2007; 29(10): 2121-2133.
- 10. Hilleman DE, Malesker MA, Morrow LE, Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 253-263.
- 11. Kerstjens HA, Postma DS, Ten Hacken N. COPD [online]. In: BMJ Clinical Evidence. 2008 [Zugriff: 28.07.2010]. URL: http://clinicalevidence.bmj.com.
- 12. Koumis T, Samuel S. Tiotropium bromide: a new long-acting bronchodilator for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Ther 2005; 27(4): 377-392.
- 13. Liesker JJW, Wijkstra PJ, Ten Hacken NHT, Koeter GH, Postma DS, Kerstjens HAM. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. Chest 2002; 121(2): 597-608.

- 14. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD003900.
- 15. Miravitlles M, Brosa M, Velasco M, Crespo C, Gobartt E, Diaz S et al. An economic analysis of pharmacological treatment of COPD in Spain. Respir Med 2009; 103(5): 714-721.
- 16. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Mayo Clin Proc 2007; 82(5): 575-582.
- 17. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. BMC Med 2009; 7: 2.
- 18. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. Respir Med 2009; 103(10): 1421-1429.
- 19. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20(5): 495-502.
- 20. Salpeter SR, Buckley NS. Systematic review of clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: β-agonist use compared with anticholinergics and inhaled corticosteroids. Clin Rev Allergy Immunol 2006; 31(2-3): 219-230.
- 21. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Erratum: "Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD" (J Gen Intern Med 2006; 21(10): 1011-1019). J Gen Intern Med 2006; 21(10): 1131.
- 22. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. J Gen Intern Med 2006; 21(10): 1011-1019.
- 23. Santus P, Di Marco F. Safety and pharmacological profile of tiotropium bromide. Expert Opin Drug Saf 2009; 8(3): 387-395.
- 24. Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 2003; 290(17): 2301-2312.
- 25. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300(12): 1439-1450.

- 26. Somand H, Remington TL. Tiotropium: a bronchodilator for chronic obstructive pulmonary disease. Ann Pharmacother 2005; 39(9): 1467-1475.
- 27. Todd DC, McIvor RA, Pugsley SO, Cox G. Approach to chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Can Fam Physician 2008; 54(5): 706-711.
- 28. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med 2007; 147(9): 639-653.
- 29. Wu Q, Li G, Lei WI, Zhou X. The efficacy and safety of tiotropium in Chinese patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respirology 2009; 14(5): 666-674.

Anhang D – Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

In diesem Anhang werden Studien beschrieben, die bisher nicht in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, aber als vom Hersteller zur Verfügung gestellte Studienberichte vorlagen. Dies schließt nicht aus, dass hier gelistete Studien nicht auch als mit anderen Studien gepoolt publiziert wurden, als Poster auf wissenschaftlichen Tagungen präsentiert, in öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten zusammengefasst oder in Studienregistern veröffentlicht wurden.

Kurzbeschreibung der Studie 1205.14

Die Studie 1205.14 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IIb-Studie, in der Tiotropium (5 μ g/d, appliziert durch Respimat) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 2007 bis 2009 an 172 Zentren in 11 Ländern durchgeführt. Daneben enthielt die Studie auch 3 Studienarme mit verschiedenen Dosierungen der (aktuell nicht zugelassenen) Prüfsubstanz BEA 2180.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung der FEV₁ gegenüber dem Baselinewert. Weitere Zielkriterien waren u. a. COPD-Symptome, das Auftreten von Exazerbationen, die Lebensqualität sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 390 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,05 Litern zwischen den BEA-2180-Armen und Tiotropium, mit einer Standardabweichung von 0,215 Litern, einer Power von mindestens 90 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim generierten Block-Randomisierungsliste zugeteilt. Jeder Patient erhielt dabei eine Medikationsnummer, beginnend bei der kleinsten erhältlichen Medikationsnummer. Diese Medikationsnummer unterschied sich von der zu Studienbeginn zugeteilten Patientennummer. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mit identisch aussehenden Testinterventionen durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Screeningphase und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium (5 μ g/d) oder Placebo erhielten. Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme wurde am Ende der Screeningphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 1, 2, 4, 8, 12 und 18 Wochen und einmal nach Studienabschluss statt. Die Patienten dokumentierten Details der Bedarfsmedikationund die PEFR in einem Tagebuch. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose nach der ATS, eine stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \leq 80$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre und mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma, andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte

Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres, instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie tagsüber, Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war pro Endpunkt definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens eine Endpunkterhebung unter Studienmedikation vorlagen. In die Sicherheitsauswertung wurden alle randomisierten Patienten mit vorhandenen Daten eingeschlossen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für den TDI wurde bei fehlenden Daten bzgl. einer Verschlechterung der COPD der ungünstigste Wert weitergeführt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation wurde mittels des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Zentrum analysiert. Für die Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Jahr wurde eine Poisson-Regression verwendet. Die Lebensqualitätsskalen wurden mittels einer ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten analysiert.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.117

Die Studie 205.117 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (18 μ g/d, appliziert durch HandiHaler) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 1997 bis 1998 an 25 Zentren in den USA durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung des FEV₁ gegenüber dem Baselinewert. Weitere Zielkriterien waren u. a. COPD-Symptome, das Auftreten von Exazerbationen, die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die geplante Fallzahl von insgesamt 400 Patienten (240 in der Tiotropiumgruppe und 160 in der Placebogruppe) berücksichtigte eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,056 Litern, mit einer Standardabweichung von 0,17 Litern und einer Power von mindestens 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim computergenerierten Block-Randomisierungsliste zugeteilt. Dabei wurden 3/5 der Patienten dem Tiotropiumarm und 2/5 dem Placeboarm zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mit identisch aussehenden Testinterventionen durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Run-in-Phase und einer 49-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium (18 μ g/d) oder Placebo erhielten. Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen.

Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 1, 4, 7, 10, 13, 19, 25, 31, 37 und 43 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Zudem fanden Befragungen per Telefon, die in erster Linie der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen und Begleittherapien dienten, nach 16, 22, 28, 34, 40 und 46 Wochen sowie eine Follow-up-Untersuchung nach 52 Wochen statt. Die Patienten dokumentierten Details der COPD-Exazerbationen, COPD-Symptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation, unerwünschte Ereignisse und die PEFR in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose, stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre und mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie, signifikante andere Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, obere Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres, Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb der letzten 3 Jahre, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie tagsüber.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens eine Endpunkterhebung (für einige Endpunkte mindestens 2 Endpunkterhebungen) unter Studienmedikation vorlagen. Alle randomisierten Patienten wurden in die Sicherheits- und pharmakoökonomische Auswertung eingeschlossen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für den TDI wurde bei fehlenden Daten bzgl. einer Verschlechterung der COPD der ungünstigste Wert weitergeführt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation wurde mittels Fisher's exaktem Test analysiert. Für die Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Für alle anderen Wirksamkeitsparameter wurde eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.126A

Die Studie 205.126A war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (18 μ g/d, appliziert durch HandiHaler) mit Ipratropium 160 μ g/d bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 1996 bis 1998 an 14 Zentren in den Niederlanden durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung der FEV₁ gegenüber Baseline. Weitere Zielkriterien waren u. a. COPD-Symptome, das Auftreten von Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, die Lebensqualität sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die

geplante Fallzahl von insgesamt 240 Patienten (160 in der Tiotropiumgruppe und 80 in der Ipratropiumgruppe) berücksichtigte eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,075 Litern, mit einer Standardabweichung von 0,17 Litern und einer Power von mindestens 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim computergenerierten Block-Randomisierungsliste mit der Länge 3 zugeteilt. Dabei wurden 2/3 der Patienten dem Tiotropiumarm und 1/3 der Patienten dem Ipratropiumarm zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mithilfe der Double-Dummy-Methode durchgeführt (da die Inhalatoren für die beiden Substanzen unterschiedlich aussahen, wurde für jede Substanz ein identisch aussehender Placeboinhalator verwendet).

Die Studie bestand aus einer 52-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium (18 $\mu g/d$) oder Ipratropium (160 $\mu g/d$) erhielten, und einer Follow-up-Visite 3 Wochen nach Studienende. Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 1, 4, 7, 10, 13, 19, 26, 32, 39 und 45 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Außerdem fanden nach 16, 23, 29, 36, 42 und 49 Wochen Befragungen per Telefon, die in erster Linie der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen und Begleittherapien dienten, statt. Die Patienten dokumentierten den Gebrauch von Bedarfsmedikation und die PEFR in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose, stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre und mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie, signifikante andere Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres, behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war pro Endpunkt definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens 2 Endpunkterhebungen (für die Auswertung der Tagebuchdaten waren Einträge über mindestens 2 Wochen seit Studienbeginn mit mindestens 4 Beobachtungen pro Woche erforderlich) unter Studienmedikation vorlagen. Alle randomisierten Patienten wurden in die Sicherheits- und die pharmakoökonomische Auswertung eingeschlossen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für den TDI wurde bei fehlenden Daten bzgl. einer Verschlechterung der COPD der ungünstigste Wert weitergeführt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbationen wurden mittels Fisher's exaktem Test analysiert. Für die Anzahl der Exazerbationen pro

Patient und Tag und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Patient und Tag wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Für alle anderen Wirksamkeitsparameter wurde eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten verwendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.126B

Die Studie 205.126B war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (18 μ g/d, appliziert durch HandiHaler) mit Ipratropium 160 μ g/d bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 1996 bis 1998 an 15 Zentren in Belgien und den Niederlanden durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung der FEV₁ gegenüber Baseline. Weitere Zielkriterien waren u. a. COPD-Symptome, das Auftreten von Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, die Lebensqualität sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die geplante Fallzahl von insgesamt 240 Patienten (160 in der Tiotropiumgruppe und 80 in der Ipratropiumgruppe) berücksichtigte eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,075 Litern, mit einer Standardabweichung von 0,17 Litern und einer Power von mindestens 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim computergenerierten Block-Randomisierungsliste mit der Länge 3 zugeteilt. Dabei wurden 2/3 der Patienten dem Tiotropiumarm und 1/3 dem Ipratropiumarm zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mithilfe der Double-Dummy-Methode durchgeführt (da die Inhalatoren für die beiden Substanzen unterschiedlich aussahen, wurde für jede Substanz ein identisch aussehender Placeboinhalator verwendet).

Die Studie bestand aus einer 52-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium ($18~\mu g/d$) oder Ipratropium ($160~\mu g/d$) erhielten, und einer Follow-up-Visite 3 Wochen nach Studienende. Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 1, 4, 7, 10, 13, 19, 26, 32, 39 und 45 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Außerdem fanden nach 16, 23, 29, 36, 42 und 49 Wochen Befragungen per Telefon, die in erster Linie der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen und Begleittherapien dienten, statt. Die Patienten dokumentierten den Gebrauch von Bedarfsmedikation und die PEFR und Krankenhausaufenthalte in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose, stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \le 65$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre, mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie, signifikante andere Erkrankung als COPD, die

Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres, behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens 2 Endpunkterhebungen (für die Auswertung der Tagebuchdaten waren Einträge über mindestens 2 Wochen seit Studienbeginn mit mindestens 4 Beobachtungen pro Woche erforderlich) unter Studienmedikation vorlagen. Alle randomisierten Patienten wurden in die Sicherheits- und die pharmakoökonomische Auswertung eingeschlossen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen wurden mittels Fisher's exaktem Test analysiert. Für die Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Patient und Tag wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Für alle anderen Wirksamkeitsparameter wurde eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten verwendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.128

Die Studie 205.128 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (18 μ g/d, appliziert durch HandiHaler) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 1997 bis 1998 an 25 Zentren in den USA durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung der FEV_1 gegenüber dem Baselinewert. Weitere Zielkriterien waren u. a. COPD-Symptome, das Auftreten von Exazerbationen, die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die geplante Fallzahl von insgesamt 400 Patienten (240 in der Tiotropiumgruppe und 160 in der Placebogruppe) berücksichtigte eine statistisch signifikante FEV_1 -Differenz von 0,056 Litern, mit einer Standardabweichung von 0,17 Litern und einer Power von mindestens 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim computergenerierten Block-Randomisierungsliste zugeteilt. Dabei wurden 3/5 der Patienten dem Tiotropiumarm und 2/5 dem Placeboarm zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mit identisch aussehenden Testinterventionen durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Run-in-Phase und einer 49-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium (18 μg/d) oder Placebo erhielten. Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 1, 4, 7, 10, 13, 19, 25, 31, 37 und 43 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Zusätzlich fanden Befragungen per Telefon, die in erster Linie der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen und Begleittherapien dienten, nach 16, 22, 28, 34, 40 und 46 Wochen sowie eine Follow-up-Untersuchung nach 52 Wochen statt. Die Patienten dokumentierten Details der COPD-Exazerbationen, COPD-Symptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation, unerwünschte Ereignisse, die PEFR und ungeplante Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Diagnose von COPD, stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre, mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie, signifikante andere Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, obere Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres, Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb der letzten 3 Jahre, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie tagsüber.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens 1 Endpunkterhebung (für einige Endpunkte mindestens 2 Endpunkterhebungen) unter Studienmedikation vorlagen. Alle randomisierten Patienten wurden in die Sicherheits- und pharmakoökonomische Auswertung eingeschlossen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für den TDI wurde bei fehlenden Daten bzgl. einer Verschlechterung der COPD der ungünstigste Wert weitergeführt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbatione wurde mittels Fisher's exaktem Test analysiert. Für die Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Für alle anderen Wirksamkeitsparameter wurde eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten verwendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.137

Die Studie 205.137 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (18 μ g/d, appliziert durch HandiHaler) mit 100 μ g/d Salmeterol und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 1999 bis 2000 an 48 Zentren in 15 Ländern durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung der FEV₁ gegenüber dem Baselinewert sowie auf den TDI-Focal-Score bei Studienende. Weitere Zielkriterien waren u. a. die COPD-Symptome, das Auftreten von Exazerbationen, die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die geplante Fallzahl von insgesamt 510 Patienten (170 pro Gruppe) berücksichtigte einen Anteil von Patienten mit einem TDI-Focal-Score größer / gleich 1 von 0,42 in der Tiotropiumgruppe und 0,27 in der Placebogruppe, um mit einer Power von 80 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % mittels Fisher's exaktem Test einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim computergenerierten 6-Block-Randomisierungsliste zugeteilt. Dabei wurde je 1/3 der Patienten den verschiedenen Medikationsarmen zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mithilfe der Double-Dummy-Methode durchgeführt (da die Inhalatoren für Tiotropium und Salmeterol unterschiedlich aussahen, wurde für jede Substanz ein identisch aussehender Placeboinhalator verwendet).

Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium $(5\,\mu\text{g/d})$, Salmeterol $(100\,\mu\text{g/d})$ oder Placebo erhielten, und einer Follow-up-Visite 3 Wochen nach Studienende. Die Randomisierung in die 3 Behandlungsarme wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 1, 2, 4, 8, 12, 16 und 20 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Patienten dokumentierten den Gebrauch von Bedarfsmedikation und die PEFR in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose nach der ATS, stabile Atemwegsobstruktion, FEV₁ \leq 60 % des Sollwerts und \leq 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre, mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie, signifikante andere Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres, behandlungsbedürftige instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie von mehr als 1 Stunde tagsüber, Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, für die Endpunkterhebungen unter Studienmedikation vorlagen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für den TDI und den Shuttle-Gehtest wurde bei fehlenden Daten bzgl. einer Verschlechterung der COPD der ungünstigste Wert weitergeführt und für die anderen Fälle die LOCF-Methode angewendet. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und

die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen wurden mittels logistischer Regression analysiert. Für die Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Patient und Tag wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Für die Lebensqualität (SGRQ), Symptomatik (TDI) und Belastbarkeit (Shuttle-Gehtest) wurde eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Responderrate für den SGRQ und TDI wurde mittels logistischer Regression analysiert.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.254

Die Studie 205.254 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (appliziert durch Respimat) in der Dosis 5 μ g/d und 10 μ g/d mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Der 10- μ g-Arm wurde aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da diese Dosis in Deutschland nicht zugelassen ist. Die Studie wurde von 2003 bis 2005 an 77 Zentren in 14 Ländern in Australien, Nordamerika und Europa durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die folgenden Endpunkte: Änderung der FEV₁ und des SGRQ-Total-Scores gegenüber dem Baselinewert, TDI-Focal-Score, TDI-Responder und SGRQ-Responder bei Studienende und Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag. Für die Analyse der Exazerbationen wurden die Daten aus den Studien 205.254 und 205.255 zusammen betrachtet. Sekundäre Zielkriterien waren u. a. weitere Auswertungen der Exazerbationen und der COPD-Symptome sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die geplante Patientenzahl von 270 Patienten pro Gruppe (bzw. 540 Patienten für die gepoolten Analysen) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 berücksichtigte: a) eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,13 Litern, mit einer Standardabweichung von 0,215 Litern und einer Power von mindestens 99 %; b) eine statistisch signifikante Differenz im TDI-Focal-Score von 1,08, mit einer Standardabweichung von 3,59 und einer Power von 90 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer computergenerierten 6-Block-Randomisierungsliste zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mit identisch aussehenden Testinterventionen durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer 48-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium (5 oder $10~\mu g/d$) oder Placebo erhielten, und einer Follow-up-Untersuchung nach 52 Wochen (30 Tage nach Absetzen der Medikation). Die Randomisierung in die 3 Behandlungsarme wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 2, 8, 16, 24, 32 und 40 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Patienten dokumentierten den Gebrauch von Bedarfsmedikation, die unerwünschten Ereignisse und die PEFR in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose nach der ATS, stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre, mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma oder allergische Rhinitis, signifikante andere Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie von mehr als 1 Stunde tagsüber, Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens eine Endpunkterhebung unter Studienmedikation vorlagen. Alle randomisierten und behandelten Patienten wurden in die Sicherheitsauswertung eingeschlossen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für den TDI wurde bei fehlenden Daten bzgl. einer Verschlechterung der COPD der ungünstigste Wert weitergeführt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen wurden mittels logistischer Regression mit der Behandlung und der Expositionsdauer als Kovariaten analysiert. Für den Vergleich der Exazerbationen pro Patient und Tag und der Anzahl Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Patient und Tag wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Für die Lebensqualität (SGRQ) und Symptomatik (TDI) wurde eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn, dem Raucherstatus zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten verwendet. Die Responderraten für den SGRQ und TDI wurden mittels Fisher's exaktem Test verglichen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.255

Die Studie 205.255 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (appliziert durch Respimat) in der Dosis 5 μ g/d und 10 μ g/d mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Der 10- μ g-Arm wurde aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da diese Dosis in Deutschland nicht zugelassen ist. Die Studie wurde von 2003 bis 2005 an 79 Zentren in 14 Ländern in Australien, Nordamerika und Europa sowie in Südafrika durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die folgenden Endpunkte: Änderung der FEV₁ und des SGRQ-Total-Scores gegenüber dem Baselinewert, TDI-Focal-Score, TDI-Responder und SGRQ-Responder bei Studienende und Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag. Für die Analyse der Exazerbationen

wurden die Daten aus den Studien 205.254 und 205.255 zusammen betrachtet. Sekundäre Zielkriterien waren u. a. weitere Auswertungen der Exazerbationen und der COPD-Symptomatik sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die geplante Patientenzahl von 270 Patienten pro Gruppe (bzw. 540 Patienten für die gepoolten Analysen) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 berücksichtigte: a) eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,13 Litern, mit einer Standardabweichung von 0,215 Litern und einer Power von mindestens 99 %; b) eine statistisch signifikante Differenz im TDI-Focal-Score von 1,08, mit einer Standardabweichung von 3,59 und einer Power von 90 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer computergenerierten 6-Block-Randomisierungsliste zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mit identisch aussehenden Testinterventionen durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer 48-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium (5 oder $10~\mu g/d$) oder Placebo erhielten, und einer Follow-up-Untersuchung nach 52 Wochen (30 Tage nach Absetzen der Medikation). Die Randomisierung in die 3 Behandlungsarme wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 2, 8, 16, 24, 32 und 40 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Patienten dokumentierten den Gebrauch von Bedarfsmedikation, die unerwünschten Ereignisse und die PEFR in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose nach der ATS, stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre, mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma oder allergische Rhinitis, signifikante andere Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in-Phase, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie von mehr als 1 Stunde tagsüber, Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens eine Endpunkterhebung unter Studienmedikation vorlagen. Alle randomisierten und behandelten Patienten wurden in die Sicherheitsauswertung eingeschlossen. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für den TDI wurde bei fehlenden Daten bzgl. einer Verschlechterung der COPD der ungünstigste Wert weitergeführt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen wurden mittels logistischer Regression mit der Behandlung und der Expositionsdauer als Kovariaten analysiert. Für den Vergleich der Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag und der Anzahl der

Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Patient und Tag wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Für die Lebensqualität (SGRQ) und Symptomatik (TDI) wurde eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn, dem Raucherstatus zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten verwendet. Die Responderraten für den SGRQ und TDI wurden mittels Fisher's exaktem Test verglichen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.365

Die Studie 205.365 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IV-Studie, in der Tiotropium (18 μ g/d, appliziert durch HandiHaler) (+ Salbutamol) mit Placebo (+ Salbutamol) bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 2007 bis 2010 an 59 Zentren in 10 Ländern in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung der FEV₁ gegenüber dem Baselinewert. Weitere Zielkriterien waren u. a. das Auftreten von Exazerbationen, die körperliche Belastbarkeit sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Die geplante Fallzahl von insgesamt 382 randomisierten Patienten berücksichtigte eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,1 Litern zwischen Tiotropium und Placebo, mit einer Standardabweichung von 0,3 Litern, einer Power von mindestens 90 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %. Unter Einberechnung einer geschätzten Abbruchrate von 12 % sollte die Zahl der randomisierten Patienten 436 betragen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim generierten Block-Randomisierungsliste zugeteilt. Jeder Patient erhielt dabei eine Medikationsnummer, beginnend bei der kleinsten erhältlichen Medikationsnummer. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mit identisch aussehenden Testinterventionen durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Placebo-Run-in-Phase und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium (18 μ g/d) oder Placebo erhielten. Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie nach 4, 8, 12, 16 und 20 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Patienten dokumentierten den Gebrauch von Bedarfsmedikation in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose nach der GOLD, FEV₁ zwischen 50 % und < 80 % des Sollwerts und \leq 70 % der FVC, Score \geq 2 auf der Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale, Alter 40–80 Jahre und mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre, stabiler Raucherstatus seit 1 Monat vor dem Screening. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma, andere signifikante Erkrankung als COPD,

die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, Atemwegsinfektion innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in-Phase, chronische Glucocorticoideinnahme, oral oder inhalativ, oder Behandlung mit einer Dauermedikation für chronische respiratorische Erkrankungen (LABA, inhalative Anticholinergika, Leukotriene, Theophyllin) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, Herzinfarkt, instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres, Lungenrehabilitation innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening, kardiale Rehabilitation innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, für die Baselinedaten und mindestens eine Endpunkterhebung unter Studienmedikation vorlagen. In die Sicherheitsauswertung wurden alle randomisierten und behandelten Patienten eingeschlossen. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Auswertung der Belastbarkeitsparameter (WPAI-Skala) erfolgte mittels einer ANCOVA mit der Behandlung als Faktor sowie dem Wert zu Studienbeginn und dem Zentrum als Kovariaten. Alle anderen Zielgrößen wurden nur deskriptiv dargestellt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 205.372

Die Studie 205.372 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IIIb-Studie, in der Tiotropium (5 μ g/d, appliziert durch Respimat) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Die Studie wurde von 2006 bis 2009 an 336 Zentren weltweit in 31 Ländern durchgeführt.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die Änderung der FEV₁ gegenüber dem Baselinewert sowie auf die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation. Weitere Zielkriterien waren u. a. weitere Endpunkte zum Auftreten von Exazerbationen, die Lebensqualität sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von insgesamt 3000 Patienten (1500 pro Gruppe) berücksichtigte eine statistisch signifikante FEV₁-Differenz von 0,13 Litern, mit einer Standardabweichung von 0,229 Litern, einer Power von 99 % und einem Hazard Ratio der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation von 0,850 mit einer Power von 80 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %. Dabei wurde ein Anteil von 37,2 % von Patienten mit mindestens einer Exazerbation in der Tiotropiumgruppe und von 42,1 % in der Placebogruppe zugrunde gelegt.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von Boehringer Ingelheim computergenerierten Block-Randomisierungsliste stratifiziert nach Zentrum zugeteilt. Die Studie wurde unter doppelblinden Bedingungen mit identisch aussehenden Testinterventionen durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer 48-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Tiotropium $(5\,\mu\text{g/d})$ oder Placebo erhielten, und einer Follow-up-Untersuchung nach 52 Wochen (30 Tage nach Absetzen der Medikation). Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie alle 4 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Patienten dokumentierten die COPD-Symptome und den Gebrauch von Bedarfsmedikation in einem Tagebuch.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: COPD-Diagnose nach der ATS, stabile Atemwegsobstruktion, $FEV_1 \le 60$ % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Mindestalter 40 Jahre, mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma oder allergische Rhinitis, signifikante andere Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide, Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, behandlungsbedürftige instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres, Notwendigkeit einer regelmäßigen Sauerstofftherapie von mehr als 1 Stunde tagsüber, Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening.

Die Auswertung der Wirksamkeitsparameter wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Medikation eingenommen hatten. Für die Sicherheitsparameter wurde die gleiche Definition der Population zugrunde gelegt. Fehlende Lebensqualitätsdaten wurden nach der LOCF-Methode ersetzt. Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen wurden mittels logistischer Regression mit dem Zentrum, der LABA-Einnahme, der Expositionsdauer und der Behandlung als Kovariaten analysiert. Für die Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Tag und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Patient und Tag wurde eine Poisson-Regression mit dem Zentrum, der LABA-Einnahme, der Behandlung und der logarithmierten Behandlungsdauer als Kovariaten verwendet. Für die stetigen Wirksamkeitsparameter (SGRQ) wurde eine ANCOVA mit dem Zentrum, der LABA-Einnahme, der Behandlung und dem FEV₁-Wert zu Studienbeginn als Kovariaten verwendet. Die Responderrate für den SGRQ wurde mittels Fisher's exaktem Test analysiert.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Anhang E- weitere Ergebnisse und Analysen

Tabelle 68: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Score zu nächtlichen Einzelsymptomen

Studie Subskala Intervention	Nª	fang (SD) Studienende ^b (SE) Placebo Differenz [KI]; p-Wert			Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiH	laler) vs.	Indacaterol vs. Placebo			
CQAB149B2335S (IN	NHANCE	E) - Nachtsscore			
Giemen					
Tiotropium	386	0,84 (0,63)	$0,73^c (0,62)^d$	n. g.	
Ind 150 μg	386	0,81 (0,67)	$0,69^{c} (0,63)^{d}$		n. g.
Ind 300 µg	386	0,82 (0,65)	$0.68^{c} (0.60)^{d}$		n. g.
Placebo	359	0,76 (0,63)	$0,77^{c} (0,65)^{d}$		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	386	1,21 (0,82)	$1,19^{c} (0,84)^{d}$	n. g.	
Ind 150 μg	386	1,17 (0,81)	$1,11^{c} (0,81)^{d}$		n. g.
Ind 300 μg	386	1,19 (0,82)	$1,08^{c} (0,79)^{d}$		n. g.
Placebo	359	1,19 (0,80)	$1,27^{c} (0,85)^{d}$		
Husten					
Tiotropium	386	0,90 (0,62)	$0.83^{c} (0.57)^{d}$	n. g.	
Ind 150 μg	386	0,94 (0,62)	$0.80^{c} (0.58)^{d}$		n.g.
Ind 300 μg	386	0,90 (0,60)	$0.82^{c} (0.55)^{d}$		n.g.
Placebo	359	0,99 (0,64)	$0.88^{c} (0.57)^{d}$		

(Fortsetzung)

Tiotropiumbromid bei COPD 25.10.2011

Tabelle 68: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Score zu nächtlichen Einzelsymptomen (Fortsetzung)

Studie Subskala Intervention	Nª	Wert bei Studienan- fang (SD)	Mittelwert bei Studienende ^b (SE)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Sputummenge					
Tiotropium	386	0,94 (0,77)	$0.91^{c} (0.75)^{d}$	n. g.	
Ind 150 μg	386	0,93 (0,76)	$0.91^{c} (0.71)^{d}$		n. g.
Ind 300 μg	386	0,91 (0,74)	$0.90^{c} (0.70)^{d}$		n. g.
Placebo	359	0,93 (0,72)	$0.94^{c} (0.73)^{d}$		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

KI: 95 %-Konfidenzintervall; Ind: Indacaterol; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Tio: Tiotropium; Tio / Form: Tiotropium / Formoterol; vs.: versus

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Abnahme der Werte im Vergleich zu Studienbeginn: Verbesserung; die Mittelwerte sind adjustiert nach Zentrum und Baseline.

c: Mittelwert über Gesamtstudiendauer (26 Wochen).

d: Standardabweichung.

25.10.2011

Tiotropium vs. Placebo COPD Symptom Score - Kurzatmigkeit Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n Mittel SD	Placebo n Mittel SD	Mittelwertdifferenz (95%-KI) Ge	Mittelwert- ewichtung differenz	95%-KI
205.117 205.137 205.259 (SAFE)	275 1.51 0.66 185 1.40 0.68 586 1.34 0.73	184 1.76 0.68 —— 186 1.38 0.68 289 1.45 0.68		30.9 0.02	[-0.38, -0.12] [-0.12, 0.16] [-0.21, -0.01]
		-0.40 Tiotro	-0.20 0.00 0.20 ppium besser Placebo bes	0.40 ser	

Heterogenität: Q=8.08, df=2, p=0.018, l2=75.3%

Tiotropium vs. Placebo - Subgruppen nach Inhalator

Abbildung 72: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

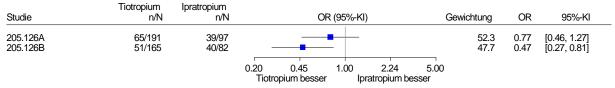
Patienten mit mind 1 Exazerbation Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird Tiotropium Studienpool Placebo OR (95%-KI) Studie n/N n/N Gewichtung OR 95%-KI Handihaler 109/279 79/271 5.3 4.5 0.75 0.91 205 117 88/191 [0.52, 1.09] [0.60, 1.37] 56/180 205.128 205.214 (MISTRAL) 248/497 305/506 9.9 0.66 [0.51, 0.84] [0.36, 2.52] [0.30, 1.33] 205.230 (Tio Rehabilitation) 10/55 10/53 21/106 205.247 14/103 1.5 0.64 205.256 (TIPHON) 130/288 6.2 101/266 0.53, 1.04 0.74 205.259 (SAFE) 125/305 [0.86, 1.50] 268/608 205 266 255/914 296/915 13.2 0.81 [0.66, 0.99] 1.8 1.5 [0.22, 0.84] [0.19, 0.82] 205.270 30/69 47/73 0.43 205.365 0.39 11/238 24/219 FOR258F2402 30/209 0.69 [0.39, 1.24] CQAB149B2335s (INHANCE)79/415 91/418 6.3 0.84 [0.60, 1.18] Respimat 205.254/255 249/670 288/653 11.7 0.75 [0.60, 0.93] 685/1939 842/1953 20.2 [0.63, 0.82] 205.372 0.72 1205.14 73/427 0.59, 1.18 Alle 2234/6972 2438/6498 100.0 0.77 [0.70, 0.84] Gesamt Heterogenität: Q=18.14, df=14, p=0.200, l2=22.8% Gesamteffekt: Z Score=-5.51, p<0.001, Tau=0.084 0.10 0.32 1.00 3.16 10.00 Tiotropium besser Placebo besser

Abbildung 73: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=0.22, df=(1,13), p=0.648

25.10.2011

Tiotropium vs. Ipratropium Patienten mit mind. 1 Exacerbation Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=1.68, df=1, p=0.195, l2=40.4%

Abbildung 74: Patienten mit mindestens einer Exazerbation - OR, Tiotropium vs. Ipratropium

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, OR: Odds Ratio, vs.: versus

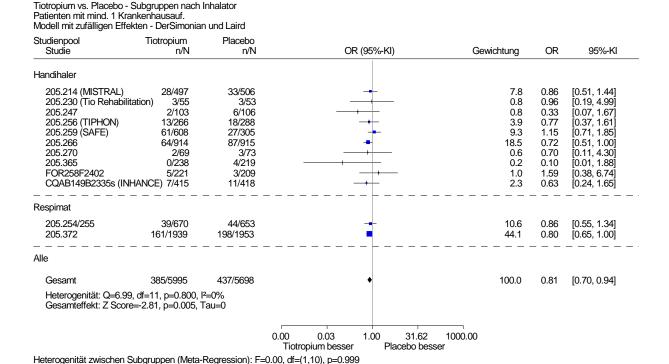
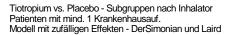
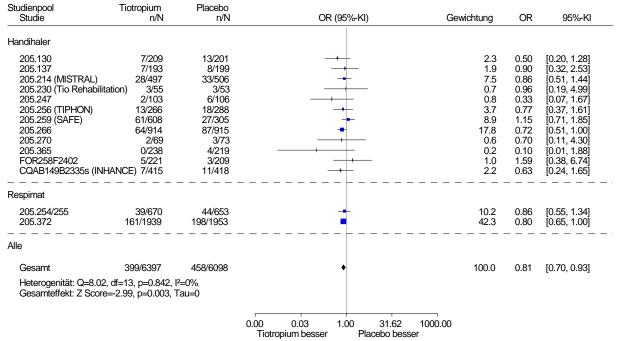


Abbildung 75: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus





Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=0.02, df=(1,12), p=0.896

Abbildung 76: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse mit 205.259-Daten inklusive Aufenthalten in Notaufnahmen von mehr als 24 h

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tabelle 69: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (adjudiziert)

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl Patienten mit Ereignis ^b n (%)	Gruppenunterschied Test minus Placebo RR [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle HR ^c [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiH	aler) vs.	Salmeterol		
205.389 (POET)				
Kardiovaskulärer Kon (Kombination der nach				
Tiotropium	3707	20 (0,5)		0,88 [0,48; 1,62]; 0,687
Salmeterol	3669	22 (0,6)		
Herzerkrankungen				
Tiotropium	3707	8 (0,2)		RR ^d : 1,30 [0,45; 3,73]; 0,631
Salmeterol	3669	6 (0,2)		
Myokardinfarkt (K	Combinat	ion von MedDRA	-Begriffen)	
Tiotropium	3707	6 (0,2)		RR ^d : 1,94 [0,49; 7,77]; 0,347
Salmeterol	3669	3 (0,1)		
Schlaganfall (Kom	bination	von MedDRA-Be	egriffen)	
Tiotropium	3707	2 (0,1)		RR ^d : 0,97 [0,14; 6,90]; 0,977
Salmeterol	3669	2 (0,1)		
Plötzlicher Herztod				
Tiotropium	3707	4 (0,1)		RR ^d : 1,30 [0,29; 5,79]; 0,734
Salmeterol	3669	3 (0,1)		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	3707	5 (0,1)		RR ^d : 0,49 [0,17; 1,42]; 0,188
Salmeterol	3669	10 (0,3)		
Gefäßerkrankungen	1			
Tiotropium	3707	$1 \ (< 0,1)$		RR ^d :0,97 [0,06; 15,54]; 0,984
Salmeterol	3669	$1 \ (< 0,1)$		
Herztod				
Tiotropium	3707	0 (0)		
Salmeterol	3669	0 (0)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

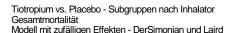
HR: Hazard Ratio; KI: 95 %-Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

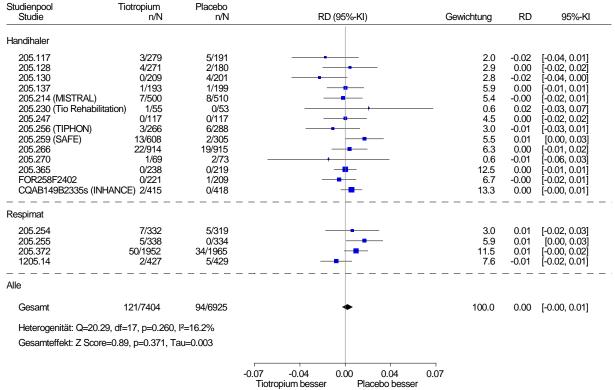
a: Anzahl ausgewerteter Patienten

b: Die Patienten mit multiplen Ereignissen werden für den kombinierten Endpunkt nur einmal gezählt, die Anzahl der Patienten mit kombiniertem Endpunkt ist nicht gleich mit der Summe einzelner Komponente.

c: Die geplante Auswertung war Hazard Ratios aus Cox Regression.

d: Keine Angaben zu HR vorhanden.





Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=1.34, df=(1,16), p=0.264

Abbildung 77: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo (RD) – Sensitivitätsanalyse mit Daten der Studie 205.372 ohne Abbrechernachbeobachtung (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlung plus 30 Tage)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Tiotropium vs. Salmeterol - Subgruppen nach Inhalator Gesamtmortalität Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

205.137 1/193 3/192	Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Gesamt 67/4109 79/4074 $lacksquare$ 100.0 0.79 [0.45, 1	205.137	1/193	3/192		6.0	0.33	[0.01, 2.80] [0.03, 3.18] [0.64, 1.25]
	Gesamt	67/4109	79/4074	→	100.0	0.79	[0.45, 1.39]

Heterogenität: Q=2.15, df=2, p=0.342, l²=6.8% Gesamteffekt: Z Score=-0.82, p=0.411, Tau=0.253

Abbildung 78: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Salmeterol – Sensitivitätsanalyse POET-Auwertung ohne Abbrechernachbeobachtung (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlung plus 30 Tage)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, OR: Odds Ratio, vs.: versus

25.10.2011



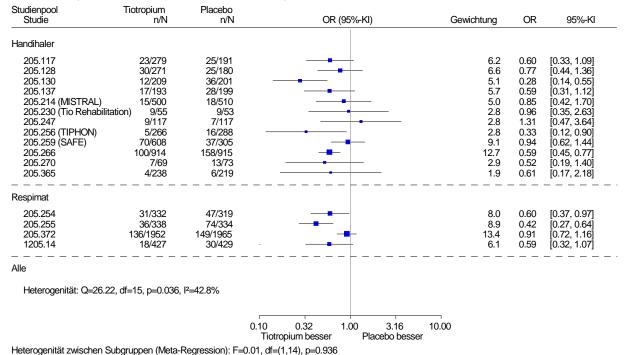
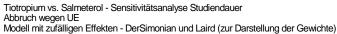
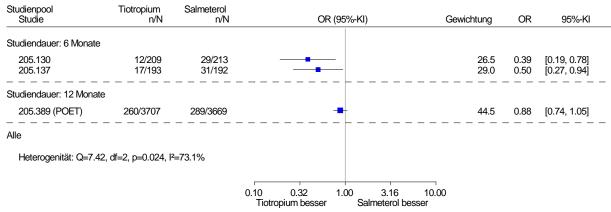


Abbildung 79: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: nur

Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus





Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=7.12, df=(1,1), p=0.228

Abbildung 80: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol – Sensititvitätsanalyse Studiendauer

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

25.10.2011

Tabelle 70: Datengrundlage der Angaben in den nachfolgenden Ergebnistabellen zur Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Relevante Unterlagen							
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen						
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason								
SCO40036 (INSPIRE)	Seemungal 2007 [140] Wedzicha 2008 [141,142]	Studienbericht GlaxoSmithKline 2006 [71] Registerbericht GlaxoSmithKline 2007 [42]						

25.10.2011

Tabelle 71: Studiencharakteristika – Übersicht zur Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Endpunkte ^a
Tiotropium (H	andiHaler) vs. Salı	meterol / Flut	icason		
SCO40036 (INSPIRE)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	2 Jahre	Gesamtzahl: 1323 Tiotropium 18 μ g: $N = 665$ Salmeterol 100 μ g / Flucatison 1000 μ g: $N = 658$	20 Länder in Europa (179)	Primär: Exazerbationen (Zahl der Ereignisse) Sekundäre: Symptomatik, Exazerbationen (weitere Endpunkte), Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse, interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial), vs.: versus

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.

Tabelle 72: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (Ha	andiHaler) vs. Placebo	
SCO40036 (INSPIRE)	- COPD Diagnose nach GOLD [108] und folgende Bedingungen: • stabile Atemwegsobstruktion • FEV₁ ≤ 50 % des Sollwerts • FEV₁ ≤ 70 % der FVC • Reversibilität der FEV₁ ≤ 10 % des Sollwertes - Score ≥ 2 auf der Modified Medical Research Council Dyspnoea Skala - Exazerbationen in der Vergangenheit - Alter 40-80 Jahre - mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre	 Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie andere signifikante Erkrankung als COPD die Einfluss auf Studienergebnisse haben könnte Atemwegsinfektion Exazerbation innerhalb 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase regelmäßige Sauerstofftherapie ≥ 12 Stunden mit PO₂ ≤ 7,3

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; GOLD: Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease; vs.: versus

25.10.2011

Tabelle 73: Charakteristika der Studienpopulation der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie Intervention	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht weiblich n (%)	Rauchen [Packungs- jahre] ^b	Zeit seit COPD- Diagnose [Jahre] ^b	FEV ₁ ^c zu Studien- beginn [% Sollwert ^d] ^b	FEV ₁ ^c zu Studienbeginn [% FVC] ^b	Studienabbruch n (%)
Tiotropium (HandiHaler) vs	. Salmetero	l / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE) Tiotropium Salmeterol / Flucatison	665 658	65 (8,3) 64 (8,3)	109 (16) 125 (19)	39,5 (23,8) 41,3 (24,5)	n. g. n. g.	39,4 (8,9) 39,1 (8,2)	47,8 (11,2) 48,1 (11,7)	279 (42,0) 232 (35,3)

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; n: Anzahl Patienten in der Kategorie bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht genannt; vs.: versus

a: Zahl der Patienten mit vorhandenen Demografiedaten (entspricht in der Regel den randomisierten Patienten).

b: Mittelwert (Standardabweichung)

c: postbronchodilatatorisch

d: nach ECCS, wenn nicht anders angegeben

25.10.2011

Tabelle 74: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

	25. -S2		Verbli	indung			al	
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelndes Personal	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzia auf Studienebene	
Tiotropium (HandiHaler) vs	s. Salmetero	l / Fluticason					
SCO40036 (INSPIRE)	unklar ^a	ja	unklar ^b	unklar ^b	ja	ja	niedrig	

a: Keine genauen Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

b: Das Aussehen der Tiotropium- und der entsprechenden Placebo Kapseln war unterschiedlich. Die Ausgabe der Studienmedikation erfolgte daher zentral und sollte anderen Studienteilnehmern, dem behandelnden Personal und Endpunkterhebern nicht gezeigt werden.

25.10.2011

Tabelle 75: Matrix der berichteten Endpunkte in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

COPD- Symptome							körperliche Belastbarkeit		uläre orbidität	ität	lität	chte irkungen		
Studie	Einzel-symptome	IDI	Häufigkeitvon Exazerba-tionen	Arztbesuche wegen Exazerba- tionen	Kranken- hausaufent-halte wegen Exazerba- tionen	SGRQ	SF-36	EQ-5D	Leistungs-Tests	Behinderung der Arbeitsfähigkeit/ täglicher Aktivitäten	kardio-vasku Mortalität & Mo	COPD-Letalität	Gesamtmortalität	unerwünschte Arzneimittel-wirku
Tiotropium (Handil		. Salmet	erol / Fluti	cason			•							
SCO40036 (INSPIRE)		[•]	•	•	•	•a				•			•	•

^{[]:} keine (verwertbaren) Daten

COPD:chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D:Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension; SGRQ: St.George's Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form 36; TDI:Transition Dyspnea Index; vs.:versus

a: nur verwertbare Daten zu Respondern vorhanden.

Tabelle 76: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: TDI in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmetero	l / Fluticason				
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	nein ^b	ja	ja	hoch

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z. B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten. Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

ITT: Intention-to-Treat; vs: versus

Tabelle 77: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienende (SE)	Gruppenunterschied Test vs. Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salr	neterol / Fluticaso	on	
SCO40036 (INSPIRE)				
Focal Score				
Tiotropium	386	n. g. ^b	n. g. ^b	n. g.°
Salmeterol / Fluticason	428	n.g. ^b		
Functional Impairment				
Tiotropium	386	n. g. ^b	n. g. ^b	n. g.°
Salmeterol / Fluticason	428	n.g. ^b		
Magnitude of Task				
Tiotropium	386	n.g.b	n. g. ^b	n.g.°
Salmeterol / Fluticason	428	n.g.b		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	386	n. g. ^b	n. g. ^b	n.g.°
Salmeterol / Fluticason	428	n.g.b		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; SE: Standardfehler; vs.: versus

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

b: Nur OC-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.

Tabelle 78: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu Exazerbationen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler) v Salmeterol / Fluticason	vs.					
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z. B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

ITT: Intention-to-Treat; vs: versus

Tabelle 79: Ergebnisse zu Exazerbationen, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Studie	N ^a	Patienten mit mindestens einer Exazerbation		Zahl der Ex	xazerbationen
Intervention		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Anzahl	Gruppendifferenz: p-Wert
Tiotropium (Ha	andiHalo	er) vs. Salmet	erol / Fluticason		
SCO40036 (INSPIRE)				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SD)	Binomial Negativ Regressionsmodel: RR [95 %-KI]; p-Wert
Tiotropium	665	394 (59,2) ^b	n. g. (0,285) ^c	1,24 (1,67)	0,97 [0,84; 1,12]; 0,656
Sal / Flu	658	409 (62,2) ^b		1,44 (2,12)	
Fang 2008				Ereignisse Mittelwert ^e	
Tiotropium	32^{d}	n. g.	n. g.	1,1 (0,5) ^f	
Sal / Flu	32^{d}	n. g.	n. g.	1,2 (0,6) ^f	0,899 ^g Tio vs. Sal / Flu

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Rate und Prozentzahl selbst berechnet (Patienten Gesamtzahl Anzahl Patienten mit 0 Exazerbationen).
- c: Selbstberechnet, Fisher's exakter Test
- d: Ausgewertete Population unklar, die in dieser Tabelle dargestellten Zahl entsprechen den Observed Cases..
- e: Berechnung unklar.
- f: Streuungsmaß unklar.
- g: Eigene Berechnung, t-Test mit der Annahme, dass der in Klammern angegebene Wert den Standardfehler angibt.
- n. g.: nicht genannt; RR: Relatives Risiko; Sal: Salmeterol, Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason, SD: Standardabweichung, Tio: Tiotropium; vs.: versus

25.10.2011

Tabelle 80: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler) v Salmeterol / Fluticason	vs.					
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	hoch

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z.B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten. Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

b: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

ITT: Intention-to-Treat; vs: versus

Tabelle 81: Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen: ungeplante Arztbesuche aufgrund von Exazerbationen, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

	N^a	Patienten mit mindestens	Anzahl Besuche / Zeit
Studie		einem ungeplanten Besuch	Mittelwert (SD)
Intervention		n (%)	
Tiotropium (HandiHal	er) vs. Sa	almeterol / Fluticason	
SCO40036 (INSPIRE)			
		Praxisbesuch	
Tiotropium	665	154 (23)	n. g.
Salmeterol/Flucatison	658	148 (22)	n. g.
		$p = 0.793^{b}$	
		Ambulanz	
Tiotropium	665	97 (15)	n. g.
Salmeterol/Flucatison	658	96 (15)	n. g.
		$p > 0.999^{b}$	
		Notaufnahme	
Tiotropium	665	39 (6)	n. g.
Salmeterol/Flucatison	658	50 (8)	n. g.
		$p = 0,228^{b}$	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Tabelle 82: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Salmeterol	/ Fluticason				
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	hoch

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z.B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten. Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

ITT: Intention-to-Treat; vs: versus

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Eigene Berechnung, Fisher's exakter Test.

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht genannt; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; SD: Standardabweichung; vs.: versus

b: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

25.10.2011

Tabelle 83: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

N ^a Studie Intervention			Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen COPD		PD Krankenhaus- enthalte				
		Anzahl (%)	Gruppendifferenz (p-Wert)	Rate	Gruppendifferenz: p-Wert				
Tiotropium (Han	Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason								
SCO40036 (INSP	IRE)								
			Fisher	Ereignisse pro Gruppe					
Tiotropium	665	84 (13)	n. g. (0,085)	126	n.g.				
Sal/ Flu	658	105 (16)		152					

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Tabelle 84: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SGRQ in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHale	r) vs. Salmete	erol / Fluticason				
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	Score: nein ^b Responder: unklar ^c	ja	ja	hoch

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z. B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten. Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

ITT: Intention-to-Treat; vs: versus

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

n. g.: nicht genannt; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; vs.: versus

b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.

c: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

Tabelle 85: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Studie Subskala Intervention	N ^a	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende (SE) ^b	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn Mittelwert (SE) ^b	Gruppenunter schied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Salm	eterol / Fluticason			
SCO40036 (INSPIRE)					
Total Score					
Tiotropium	353	n. g.°	n. g.°	n. g.°	n. g.°
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.°	n. g.°	n. g.°	
Subskala Symptome					
Tiotropium	353	n. g.°	n. g.°	n. g.°	n. g.°
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.°	n. g.°	n. g.°	
Subskala Aktivität					
Tiotropium	353	n. g.°	n. g.°	n. g.°	n. g.°
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.°	n. g.°	n. g.°	
Subskala Belastung					
Tiotropium	353	n. g.°	n. g.°	n. g.°	n. g.°
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.°	n. g.°	n. g.°	
Fang 2008					
Total Score					
Tiotropium	32	45 (10) ^d	41,2° (2,4) ^d	n. g.	n. s. vs. Sal / Flu
Tiotropium + Sal / Flu	33	45 (10) ^d	$38,4^{e}(2,5)^{d}$	n.g.	
Sal / Flu	32	46 (11) ^d	$42,9^{e}(2,6)^{d}$	n.g.	
Unbehandelt	29	45 (10) ^d	$44,9^{e}(0,4)^{d}$	n.g.	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht statistisch signifikant; Sal / Flu:

Salmeterol / Fluticason; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

b: Abnahme der Werte im Vergleich zu Studienbeginn: Verbesserung der Lebensqualität; die Mittelwerte sind adjustiert.

c: Nur Observed Cases-Auswertung vorhanden. Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist, werden die Daten nicht dargestellt.

d: Streuungsmaß unklar.

e: Unklar, ob diese Werte adjustiert sind.

Tabelle 86: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SGRQ-Responderraten (Total Score-Reduktion \geq 4), Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Studie Intervention	N ^a	Responserate Anzahl (%)	Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert	Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle Differenz [KI]; p-Wert
SCO40036 (INSPIR	E)			
Tiotropium	626 ^b	169 (27)	-	n. g. [n. g.] 0,060°
Sal / Flu	603 ^b	193 (32)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

- a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
- b: Patientenzahlen aus Prozentangaben und Responseraten zurückgerechnet.
- c: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.

KI: 95 %-Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt, Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason

Tabelle 87: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten und Arbeitsfähigkeit in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler)	vs. Salmeterol /	Fluticason				
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	hoch

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z.B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten. Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

b: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

ITT: Intention-to-Treat; vs: versus

25.10.2011

Tabelle 88: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten und Arbeitsfähigkeit, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Studie Intervention	\mathbf{N}^{a}	Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [Tage] Mittelwert (SD)	Einschränkung der Arbeitsfähigkeit [Tage] Mittelwert (SD)
Tiotropium (Har	ndiHaler) vs.	Salmeterol / Fluticason	
SCO40036 (INSP	PIRE)		
		Anteil der Tage mit Einschränkung Aktivitäten / Arbeitsu	0 1
Tiotropium	631	17,35 (27,3))
Sal / Flu	632	17,28 (43,2))
		$p = 0.973^{b}$	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; P: Placebo; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 89: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	nein ^b	ja	ja	hoch

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z.B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten. Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Eigene Berechnung, t-Test.

b: Keine Nachbeobachtung der Studienabbrecher.

Tabelle 90: Todesfälle, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Studie Gruppe	N^a	Todesfälle n (%)			
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason					
SCO40036 (INSPIRE)					
Tiotropium	665	34 (5)			
Salmeterol/Flucatison	658	18 (3)			
		$ \begin{array}{c} 18 (3) \\ p = 0.033^{b} \end{array} $			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

- a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
- b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ Methode nach [111]).
- n: Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: versus

Tabelle 91: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen in der Studie INSPIRE (Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	niedrig	unklar ^a	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Kapseln der Behandlungsgruppen sahen unterschiedlich aus, deshalb wurde z. B. versucht, das Studienpersonal bei der Einnahme fernzuhalten. Es war aber unklar, ob die Verblindung über den ganzen Studienzeitraum aufrechterhalten werden konnte.

Tabelle 92: Unerwünschte Ereignisse, Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Studie Intervention	N ^a	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünsch- ten Ereignis n (%)		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)						
Tiotropium	665	179 (27)	66 (10)	414(62)		
Salmeterol/Flucatison	658	215 (33) p = 0.022b	$67 (10) p = 0.927^{b}$	$435 (66) p = 0.152^{b}$		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [111]).

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: versus

Tiotropiumbromid bei COPD

Tabelle 93: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren, Studie INSPIRE

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	Verfügbarer Endpunkt	Vergleich (Studienname)	Ergebnis Interaktionstest ^a
Geschlecht Patienten mit mindestens einer Exazerbation Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticas		Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE)	p = 0.068, p = 0.109; p = 0.217
	Zahl der Exazerbationen	Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE)	p = 0.015, p = 0.451; p = 0.004
Alter	Patienten mit mindestens einer Exazerbation	Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE) (≤ 65; > 65 Jahre)	$p = 0.127, \le 65 p = 0.068; > 65$ p = 0.820
	Zahl der Exazerbationen	Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE) (≤ 65; > 65 Jahre)	p = 0,474
Raucherstatus bei Studienbeginn	Patienten mit mindestens einer Exazerbation	Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE)	p = 0,967
	Zahl der Exazerbationen	Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE)	p = 0,079, Ex-Raucher p = 0,008; Raucher p = 0,760

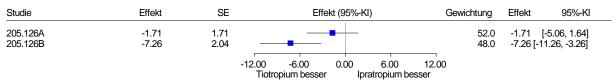
a: Fett gedruckt falls $p \le 0.20$. Dann auch Angabe der p-Werte in den Subgruppen.

^{♂:} Männer; ♀: Frauen

Tiotropiumbromid bei COPD

25.10.2011

Tiotropium vs. Ipratropium SGRQ - Subskala Impakt; Effekt=Mittelwertdifferenz Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=4.35, df=1, p=0.037, l2=77.0%

Abbildung 81: SGRQ – Subskala Belastung: Tiotropium vs. Ipratropium

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse zu Publikation Singh et al. 2011 Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR 95%-KI
205.254 205.255 205.372 1205.14	7/332 5/338 57/1952 2/427	5/319 0/334 44/1965 5/429	-	21.9 4.5 61.0 12.6	1.35 [0.42, 4.31] 11.03 [0.61, 200.32] 1.31 [0.88, 1.96] 0.40 [0.08, 2.07]
Gesamt	71/3049	54/3047	*	100.0	1.25 [0.66, 2.37]
			0.00 0.03 1.00 31.62 Tiotropium besser Placebo besser	1000.00	

Heterogenität: Q=4.10, df=3, p=0.251, |2=26.8% Gesamteffekt: Z Score=0.70, p=0.487, Tau=0.362

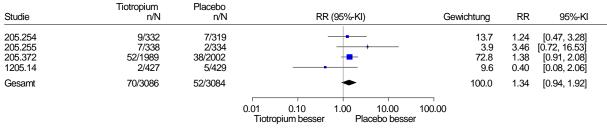
Abbildung 82: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat (OR)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse zu Publikation Singh et al. 2011

Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



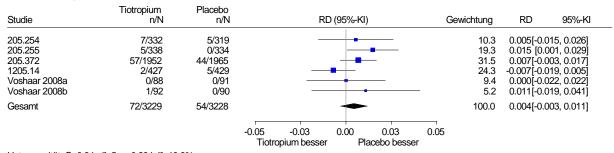
Heterogenität: Q=3.54, df=3, p=0.315, l^2 =15.3% Gesamteffekt: Z Score=1.63, p=0.102

Abbildung 83: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, Studien 205.254 und 205.255 einschließlich Todesfälle nach Studienabbruch (RR, Modell mit festen Effekten, Mantel-Haenszel-Methode)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RR: relatives Risiko, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse zu Publikation Singh et al. 2011 Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=6.24, df=5, p=0.284, l²=19.8% Gesamteffekt: Z Score=1.23, p=0.219, Tau=0.004

Abbildung 84: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, inklusive der 12-Wochen-Studien aus Voshaar et al 2008 (RD)

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo Cardiovaskuläre Ereignisse Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI) Ge	ewichtung	OR	95%-KI
205.254 205.255 205.372 1205.14	1/332 1/338 22/1952 1/427	0/319 0/334 12/1965 2/429		4.1 4.1 84.5 7.3	2.89 2.97 1.86 0.50	[0.12, 71.24] [0.12, 73.25] [0.92, 3.76] [0.05, 5.55]
Gesamt	25/3049	14/3047	-	100.0	1.75	[0.91, 3.35]
			0.01 0.10 1.00 10.00 100.00 Tiotropium besser Placebo besser			

Heterogenität: Q=1.26, df=3, p=0.737, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=1.69, p=0.091, Tau=0

Abbildung 85: Kardiovaskuläre Mortalität ("Kardiovaskulärer Endpunkt - nur tödliche Ereignisse"): Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, Werte für Studien 1205.14, 205.254 und 205.255 aus Auflistung der Todesfälle im Studienbericht

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Anhang F- Beschreibung der Ergebnismaße

Tabelle 94: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter Ergebnisparameter und Messinstrumente

Instrument / Ergebnisparameter	Beschreibung
COPD-Symptome	
Einzelsymptomscores für Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge	Die COPD-Symptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Brustenge wurden von den Patienten jeweils folgenden 4 Schweregraden zugeordnet: 0 = keine Symptomatik, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer
Score Sputummenge und -farbe (Studien FOR258F2402 und INHANCE)	Die Sputummenge wurde von den Patienten folgenden 4 Schweregraden zugeordnet: 0 = kein Sputum, 1 = wenig, nur nach dem Aufstehen / weniger als ein Teelöffel, 2 = weniger als ein Eierbecher / 1–5 Teelöffel voll, 3 = mehr als ein Eierbecher / 5 Teelöffel voll
	Die Sputumfarbe wurde von den Patienten folgenden 4 Kategorien zugeordnet: $0 = \text{farblos}, 1 = \text{weiß}$ bis grau, $2 = \text{gelb}, 3 = \text{grün}$
Symptomscore aus Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und -farbe (Studie FOR258F2402)	Die Symptome wurden von den Patienten jeweils den 4 Kategorien zugeordnet, d. h. 0 bis 3 Punkten (siehe oben). Daraus wurde durch einfache Addition ein Summenscore gebildet.
Anteil der Tage mit starker COPD- Symptomatik (Studien FOR258F2402 und INHANCE)	Erhoben wurde hierbei der Anteil der Tage mit einem Einzelsymptomscore ≥ 2 Punkte (siehe oben) bei mindestens 2 der 5 Symptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und -farbe.
Anteil der Tage ohne COPD- Symptomatik (Studien FOR258F2402 und INHANCE)	Erhoben wurde hierbei der Anteil der symptomfreien Tage (Symptomscore = 0 für jedes der Einzelsymptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Sputummenge [siehe oben]).

Tabelle 94: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter Ergebnisparameter und Messinstrumente (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
Transition Dyspnea Index (TDI)	Beim TDI handelt es sich um ein in Studien häufig verwendetes Instrument, das die Veränderung der Dyspnoe im Vergleich zum Ausgangswert quantifiziert [143]. Es setzt sich aus 3 Unterskalen zusammen (Functional impairment, Magnitude of task und Magnitude of effort). Diese erheben durch Selbstbewertungen (in Interviews) von -3 (große Verschlechterung) bis +3 (große Verbesserung) die Veränderungen bei den praktischen Fähigkeiten und bei welchen Tätigkeiten bzw. bei welcher Anstrengung Atembeschwerden auftreten. Die Ergebnisse addieren sich zum Focal Score, dessen Wertebereich sich entsprechend von -9 bis +9 erstreckt. Die Validität, Reliabilität und Objektivität sind dokumentiert [144]. Als MID wurde ein Focal-Score-Wert von 1 bestimmt [110], der in der vorliegenden Nutzenbewertung als ausreichend validiert bewertet wurde.
Exazerbationen	
Zur Operationalisieru	ing der Exazerbationsendpunkte siehe Tabelle 95auf Seite 400.
Gesundheitsbezoger	ne Lebensqualität
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	Bei dem SGRQ handelt es sich um eine Selbstbeurteilungsskala zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden in 3 Skalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen (Symptom Score), die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten (Activity Score) und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme (Impact Score). Aus diesen 3 Skalen wird ein gewichteter Gesamtscore (Total Score) ermittelt. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Beeinträchtigung an. Die Validität, Reliabilität und Objektivität sind dokumentiert [145]. Als MID wurde eine Abnahme des Total Score um 4 Punkte bestimmt [113], der in der vorliegenden Nutzenbewertung als ausreichend validiert bewertet wurde.
Short Form 36 (SF-36)	Beim SF-36 handelt es sich um eine generische Selbstbeurteilungsskala zur Erhebung der Lebensqualität. Aus 35 der insgesamt 36 Items der Skala werden die 8 Skalen "Körperliche Funktionsfähigkeit", "Körperliche Rollenfunktion", "Körperliche Schmerzen", "Allgemeine Gesundheitswahrnehmung", "Vitalität", "Soziale Funktionsfähigkeit", "Emotionale Rollenfunktion" und "Psychisches Wohlbefinden" gebildet. Ein Item "Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum letzten Jahr" wird separat gewertet. Zusätzlich können 2 Faktorenscores ("körperliche Gesundheit", "psychische Gesundheit") gebildet werden. Als Unterformen des SF-36 sind der SF-12 und SF-6D sowie Fassungen in Interviewform oder zur Fremdbeurteilung zu nennen. Es wird eine zweidimensionale Struktur (psychische und körperliche Komponente) beschrieben. Die Reliabilität und Validität sind beschrieben. Hierbei liegt der Schwerpunkt der inhaltlichen Validität auf dem Konstrukt der subjektiven Gesundheit [146].
EuroQOL Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)	Beim EQ-5D handelt es sich um eine generische Selbstbeurteilungsskala zur Erhebung der Lebensqualität. Der EuroQOL umfasst 5 Faktoren – Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz / Unbehagen und Ängstlichkeit / Depression –, die jeweils auf einer 3-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Außerdem enthält der Fragebogen eine Visuelle Analogskala zum Gesundheitsstatus. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden [147].

Tabelle 94: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter Ergebnisparameter und Messinstrumente (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
körperliche Belastbarkeit	
Tägliche Schrittzahl: Aktivitätsmonitor (SenseWear)	Bei dem SenseWear handelt es sich um ein per Armband am Körper befestigtes Messgerät, mit dem mithilfe von verschiedenen Sensoren (Hauttemperatur, Feuchte u. a.) die Körperaktivität quantifiziert werden soll [148]. Aus diesen Messungen werden verschiedene Größen berechnet: Energieumsatz, gemessen in kcal und metabolischen Einheiten; Schrittzahl; Dauer der psychischen Aktivität; Schlaf- und Liegedauer. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde nur die Schrittzahl als valide Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit bewertet.
Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung	Bei der Laufband-Ergometrie bewegen sich die Patienten auf einem Laufband. In den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde das Laufband mit konstanter Geschwindigkeit betrieben und es wurde die Zeit gemessen, bis ein Patient die Bewegung abbrach. In Vorversuchen wurde die maximale Belastbarkeit der Patienten festgestellt. Das Laufband wurde bei der Messung jeweils so eingestellt, dass es 80 % (Studie 205.230) beziehungsweise 90 % (Studie 205.368) der maximalen Belastbarkeit des jeweiligen Patienten entsprach.
Shuttle-Gehtest	Beim Shuttle-Gehtest muss der Patient eine Strecke von 10 Metern wiederholt ablaufen, wobei die mittels Metronom vorgegebene Schrittfrequenz immer weiter gesteigert wird. Der Test misst somit die mittels externer Stimulation durchgeführte maximale physische Leistungsfähigkeit [143]. Gemessen wird die Strecke, die ein Patient unter der ständigen Steigerung der Geschwindigkeit zurücklegen kann.
6-Minuten-Gehtest	Beim 6-Minuten-Gehtest handelt es sich um einen Belastungstest, bei dem ein Patient dazu angehalten wird, möglichst oft eine Strecke von 30 Metern hin- und herzugehen. Dabei wird die Strecke gemessen, die der Patient nach 6 Minuten zurückgelegt hat [149].
Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)	Beim Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire handelt es sich um eine Fremd- oder Selbstbeurteilungsskala zur Arbeitsproduktivität. Der WPAI erhebt u. a. die Zahl der durch Krankheit verpassten Arbeitsstunden und die Zahl der geleisteten Arbeitsstunden. Zudem wird jeweils mit einer graduierten Analogskala von 0 bis 10 das Ausmaß der Beeinträchtigung während der geleisteten Arbeitsstunden und während der alltäglichen Aktivitäten außerhalb der Arbeit gemessen. Daraus werden die nicht geleisteten Arbeitsstunden wegen gesundheitlicher Probleme in %, die gesundheitsbedingte Einschränkung der Arbeitsproduktivität, die gesundheitsbedingte Einschränkung der Aktivitäten und die gesundheitsbedingte Gesamteinschränkung der Arbeitsproduktivität berechnet. Daten zu Gütekriterien liegen vor [114].
Beschäftigungsstatus	Bei der Erhebung des aktuellen Beschäftigungsstatus werden die Patienten befragt, welcher der folgenden Kategorien sie sich für den Zeitraum der letzten 3 Monate zuordnen würden: angestellt in Vollzeit, angestellt in Teilzeit, verrentet wegen COPD, verrentet nicht wegen COPD, Heimarbeit, arbeitslos wegen COPD, arbeitslos nicht wegen COPD, arbeitsunfähig wegen COPD, arbeitsunfähig nicht wegen COPD, ehrenamtliche Arbeit.

Tabelle 94: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter Ergebnisparameter und Messinstrumente (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
Fragebogen zur Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten (Studie FOR258F2402)	Um den Grad der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten zu erheben, werden die Patienten gefragt, ob ihre respiratorischen Symptome sie in den letzten 24 Stunden von alltäglichen Aktivitäten abgehalten haben. Ihre Einschätzung können sie jeweils durch die Wahl einer der folgenden 4 Kategorien geben: 0 = gar nicht, 1 = wenig, 2 = ziemlich viel, 3 = völlig
Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten (Studie INHANCE)	Es wurde der gleiche Fragebogen zur Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten wie bei der Studie FOR258F2402 verwendet. Tage, die mit "0" bewertet wurden, galten entsprechend als Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten.
Tage mit Einschränkung der der alltagspraktischen Aktivitäten	Der Endpunkt wurde durch die Abfrage im Patiententagebuch erhoben, ob die Atmung das Ausüben der alltagspraktischen Aktivitäten ermöglichte.
COPD-assoziierte kardiovasku	ıläre Morbidität und Mortalität
Kardiovaskulärer Endpunkt (Studie 205.372)	Der kardiovaskuläre Endpunkt in der Studie 205.372 beruhte auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden. Er setzte sich aus der Summe der Patienten zusammen, die mindestens ein Ereignis erlitten hatten, das einer der folgenden MedDRA-Kategorien zugeordnet wurde: Herzerkrankungen (tödliche) – SOC Gefäßerkrankungen (tödliche) – SOC Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich) – studienspezifische Kombination mehrerer PTs Schlaganfall (tödlich + nicht tödlich) – studienspezifische Kombination mehrerer PTs Plötzlicher Tod – PT Herztod – PT Der entsprechende kardiovaskuläre Endpunkt "nur tödliche Ereignisse" war identisch mit dem oben beschriebenen, beinhaltete aber nur tödliche Ereignisse.

Tabelle 94: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter Ergebnisparameter und Messinstrumente (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
Kardiovaskulärer Endpunkt (Studie 205.389 [POET])	Der kardiovaskuläre Endpunkt in der Studie POET beruhte auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden. Er setzte sich aus der Summe der Patienten zusammen, die mindestens ein Ereignis erlitten hatten, das einer der folgenden MedDRA-Kategorien zugeordnet wurde: Herzerkrankungen (tödliche) – SOC Gefäßerkrankungen (tödliche) – SOC Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich) – SMQ ischämische Herzerkrankung, sub–SMQ Myokardinfarkt Schlaganfall (tödlich + nicht tödlich) – studienspezifische Kombination mehrerer PTs Plötzlicher Tod – PT Herztod – PT
	Der entsprechende kardiovaskuläre Endpunkt "nur tödliche Ereignisse" war identisch mit dem oben beschriebenen, beinhaltete aber nur tödliche Ereignisse.
COPD-bedingte Letalität	
Endpunkt zur COPD- bedingten Letalität (Studie 205.235 [UPLIFT])	Die Erfassung der COPD-bedingten Letalität beruhte in der Studie UPLIFT auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden. Der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Endpunkt setzte sich zusammen aus einer studienspezifischen Kombination aus 3 Preferred Terms. Es wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die mindestens ein Ereignis erlitten hatten, das einer der folgenden MedDRA-Kategorien zugeordnet wurde: chronisch obstruktive Lungenerkrankung – PT Superinfektion einer COPD – PT
	 obstruktive chronische Bronchitis mit akuter Exazerbation – PT
Endpunkt zur COPD- bedingten Letalität (Studie 205.372)	Die Erfassung der COPD-bedingten Letalität beruhte in der Studie 205.372 auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden. Der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Endpunkt setzte sich zusammen aus einer studienspezifischen Kombination aus 2 Preferred Terms. Es wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die mindestens ein Ereignis erlitten hatten, das einer der folgenden MedDRA-Kategorien zugeordnet wurde: • chronisch obstruktive Lungenerkrankung – PT
	 Superinfektion einer COPD – PT

Tabelle 94: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter Ergebnisparameter und Messinstrumente (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
Endpunkt zur COPD- bedingten Letalität (Studie FOR258F2402)	Die Erfassung der COPD-bedingten Letalität beruhte in der Studie FOR258F2402 auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden. Der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Endpunkt setzte sich zusammen aus einer studienspezifischen Kombination aus mehreren Preferred Terms. Es wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die mindestens ein Ereignis erlitten hatten, das einer der folgenden MedDRA-Kategorien zugeordnet wurde:
	 chronisch obstruktive Lungenerkrankung – PT
	 chronisch obstruktive Atemwegserkrankung verschlimmert – PT
	■ Husten (ausschließlich Husten vermindert) – PT
	■ Infektionen der unteren Atemwege – PT
	chronische Bronchitis – PT
	■ Bronchospasmus – PT
	bronchiale Obstruktion – PT
	 respiratorische Insuffizienz – PT
	 jeder PT, der den Begriff "Dyspnoe" enthält
Endpunkt zur COPD- bedingten Letalität (Studie 205.389 [POET])	Die Erfassung der COPD-bedingten Letalität beruhte in der Studie 205.389 auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden. Zur Bewertung der COPD-bedingten Letalität in der Studie POET wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung der Anteil der Patienten genutzt, die mindestens ein Ereignis erlitten hatten, das von einem Adjudizierungskomitee dem Preferred Term "chronisch obstruktive Lungenerkrankung" zugeordnet wurde.
MedDRA: Medical Dicti class	onary; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System organ

Tabelle 95: In den bewerteten Studien verwendete Defintionen für "Exazerbation"

Studie	Definition Exazerbation		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo			
205.117	An exacerbation of COPD or a complex of COPD-related symptoms (i.e., cough, wheeze, dyspnea or sputum production) lasting longer that three days was coded as "COPD exacerbation". Such events were generally full-blown acute worsening of the underlying disease, usually associated with infection and requiring antibiotic and/or oral steroid therapy.		
205.128	Gleiche Operationalisierung wie 205.117		
205.214 (MISTRAL)	An exacerbation was defined as a therapeutic change like: - increase beta2—agonist dose - prescription of an antibiotic - prescription or increase of corticosteroid - prescription or increase of bronchodilators (theophylline, nebulized bronchodilators) and at least one of the following symptoms during at least the past 24 hours: - worsening of dyspnoea - worsening of cough (frequency or severity) - worsening of sputum production - apparition of purulent sputum - fever $> 38^{\circ}$ C - Apparition of new chest x-ray abnormality Severity: The severity of an exacerbation was defined as: Mild: - Therapeutic modification with less than three of the above clinical symptoms. Severe: - Exarcerbations requiring a hospitalisation, - or presenting a FEV1 drop or a PEFR drop (at least on 2 consecutive days) > 30 % of baseline values, - or a drop of the $PaO_2 \ge 10$ mmHg, or $PaO_2 \le 60$ mmHg - or an increase of the $PaCO_2 \ge 5$ mmHg or $PaCO_2 \ge 45$ mmHg. Baseline values are defined as follows: - FEV1: best of the three values observed at previous visit. - PEFR: weekly average of PEFR observed during the latest 2 weeks in stable condition (if more than 4 values are recorded in the week). Moderate: - Exacerbations that were neither mild nor severe.		
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	A complex of COPD related symptoms, consisting of more than one of the following: cough, wheeze, dyspnea (chest congestion, shortness of breath or chest tightness), or sputum production lasting longer than three days and requiring an alteration in therapy.		
205.247	COPD exacerbations were defined as a complex of respiratory events reported as adverse events with a duration of 3 days or more requiring systemic steroids or antibiotics.		

Tabelle 95: In den bewerteten Studien verwendete Defintionen für "Exazerbation" (Fortsetzung)

Studie	Definition Exazerbation
205.256 (TIPHON)	An acute exacerbation was defined as "a sustained worsening of the patient's condition, from the stable state and beyond normal day to day variations, that is acute in onset and necessitates a change in regular medication in a patient with underlying COPD".
	The acute exacerbation was characterised by specific clinical descriptors:
	- Increased shortness of breath
	- Increased volume and purulence of sputum
	- Increased cough
	- Shallow/rapid breathing.
	The staging of the severity of an acute exacerbation was assessed as follow:
	Mild: Patient has an increased need for medication, which he/she can manage in own normal environment
	Moderate: Patient has an increased need for medication and feels the need to seek additional medical assistance
	Severe: Patient/caregiver recognizes obvious and/or rapid deterioration in condition, requiring hospitalization.
205.259 (SAFE)	A COPD exacerbation was defined as a complex of respiratory symptoms (increased or new onset) of more than one of the following: cough, sputum, sputum purulence, wheezing, dyspnea, or chest tightness with a duration of at least three days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids.
	Exacerbations were categorized as mild, moderate and severe according to the following definitions:
	Mild - Treatment with antibiotics but not requiring a visit to a health care facility
	Moderate - Visit to an outpatient facility including an emergency department or treatment with systemic steroids (but not requiring admission to hospital).
	Severe - Traditional admissions as well as Emergency Department (ED) visits greater than 24 hours were characterized as hospitalizations.
205.266	Gleiche Operationalisierung wie 205.259

Tabelle 95: In den bewerteten Studien verwendete Defintionen für "Exazerbation" (Fortsetzung)

Studie	Definition Exazerbation
205.270	COPD Exacerbations - Respiratory symptoms were classified as "major" symptoms (dyspnoea, sputum purulence, sputum amount) or "minor" symptoms (wheeze, sore throat, cough, and symptoms of a common cold which are nasal congestion/discharge).
	COPD Exacerbations were defined as the presence for at least two consecutive days of increase in any two "major" symptoms or increase in one "major" and one "minor" symptom according to criteria modified from Anthonisen and colleagues. The first of the two consecutive days was taken as the day of onset of exacerbation.
	[] A further clarification to the definition of a COPD exacerbation was made. Antibiotic and/or steroid use for a COPD exacerbation will be used primarily for indicating the start of an exacerbation in the absence of other supporting symptoms. If symptoms are also present then the stop date of the exacerbation will be taken as the time these symptoms disappear irrespective of whether antibiotic/steroid treatment is still being taken. If there are no symptoms present then the stop date of the exacerbation will be defaulted to the stop date of the treatment. The same rule will also be applied for hospitalisations due to a COPD exacerbation.
	[] The following clarifications to the definition of a COPD exacerbation were also defined:
	• Background symptoms recorded continuously for five days preceding the suspected onset of an exacerbation will be disregarded in its identification.
	• If fever is recorded in the diary card this will be considered as a 'minor' symptom.
	• If antibiotic and/or steroid use is recorded in the diary card and there is confirmation that this was for treatment of a COPD exacerbation, this will be considered as meeting the criteria for a COPD exacerbation irrespective of the symptoms recorded.
	• If the diary card indicates that the patients was hospitalised for a COPD exacerbation this will be considered as meeting the criteria for a COPD exacerbation irrespective of the symptoms recorded.
	• The stop date of an exacerbation will be taken as the date where symptoms were last present, prior to having resolved for five days. Background symptoms as defined above will be ignored. If the stop date occurred after the end of study treatment the date of last dose of study treatment will be used as the exacerbation stop date for the calculation of durations.
205.365	For this protocol, an exacerbation of COPD was defined as a complex of respiratory symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, sputum purulence, wheezing, and dyspnea with duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids.
_	m (HandiHaler) vs. keine Behandlung m/Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol/Fluticason
Fang 2008	The numbers of acute COPD attacks were recorded, with the need to take antibiotics and (or) oral hormones or the need to be admitted for treatment all being regarded as acute COPD attacks.

Tabelle 95: In den bewerteten Studien verwendete Defintionen für "Exazerbation" (Fortsetzung)

three or more days requiring treatment with antibiotics and/or systemic (oral, intramuscular, or intravenous) steroids. Exacerbations will be categorized as mild, moderate and severe according to the following definitions: Mild – treated at home without seeing a health care provider Moderate - visit with health care provider (e.g. home visit, visit to an outpatient facility or an emergency department - but not requiring admission to hospital). Severe - hospitalization (an emergency department stay > 24 h is considered a hospitalization. An exacerbation of COPD was defined as a complex of respiratory symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospital admission Tiotropium (Respimat) vs. Placebo 205.254 COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment" A complex of respiratory events or symptoms" was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: • Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing • Volume of sputum produced • Occurrence of purulent sputum • Cough • Wheezing • Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.	Studie	Definition Exazerbation	
respiratory symptoms (cough, sputum, sputum purulence, wheezing, dyspnea) with a duration of three or more days requiring treatment with antibiotics and/or systemic (oral, intramuscular, or intravenous) steroids. Exacerbations will be categorized as mild, moderate and severe according to the following definitions: Mild – treated at home without seeing a health care provider Moderate - visit with health care provider (e.g. home visit, visit to an outpatient facility or an emergency department - but not requiring admission to hospital). Severe - hospitalization (an emergency department stay > 24 h is considered a hospitalization An exacerbation of COPD was defined as a complex of respiratory symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospital admission Tiotropium (Respimat) vs. Placebo 205.254 COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment. A complex of respiratory events or symptoms was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: • Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing • Volume of sputum produced • Occurrence of purulent sputum • Cough • Wheezing • Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.	Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie		
definitions: Mild – treated at home without seeing a health care provider Moderate - visit with health care provider (e.g. home visit, visit to an outpatient facility or an emergency department - but not requiring admission to hospital). Severe - hospitalization (an emergency department stay > 24 h is considered a hospitalization An exacerbation of COPD was defined as a complex of respiratory symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospital admission Tiotropium (Respimat) vs. Placebo 205.254 COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment" A complex of respiratory events or symptoms" was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing Volume of sputum produced Occurrence of purulent sputum Cough Wheezing Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.		respiratory symptoms (cough, sputum, sputum purulence, wheezing, dyspnea) with a duration of three or more days requiring treatment with antibiotics and/or systemic (oral, intramuscular, or	
Moderate - visit with health care provider (e.g. home visit, visit to an outpatient facility or an emergency department - but not requiring admission to hospital). Severe - hospitalization (an emergency department stay > 24 h is considered a hospitalization. 205.368 (EXACTT) An exacerbation of COPD was defined as a complex of respiratory symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospital admission Tiotropium (Respimat) vs. Placebo 205.254 COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment" A complex of respiratory events or symptoms" was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: • Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing • Volume of sputum produced • Occurrence of purulent sputum • Cough • Wheezing • Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.			
emergency department - but not requiring admission to hospital). Severe - hospitalization (an emergency department stay > 24 h is considered a hospitalization. 205.368 (EXACTT) An exacerbation of COPD was defined as a complex of respiratory symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospital admission Tiotropium (Respimat) vs. Placebo COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment" A complex of respiratory events or symptoms" was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing Volume of sputum produced Occurrence of purulent sputum Cough Wheezing Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.		Mild – treated at home without seeing a health care provider	
An exacerbation of COPD was defined as a complex of respiratory symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospital admission Tiotropium (Respimat) vs. Placebo COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment. A complex of respiratory events or symptoms. Was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing Volume of sputum produced Occurrence of purulent sputum Cough Wheezing Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.			
onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospital admission Tiotropium (Respimat) vs. Placebo 205.254 COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment. A complex of respiratory events or symptoms was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: • Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing • Volume of sputum produced • Occurrence of purulent sputum • Cough • Wheezing • Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.	İ	Severe - hospitalization (an emergency department stay > 24 h is considered a hospitalization.	
205.254 COPD Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment. A complex of respiratory events or symptoms. Was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: • Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing • Volume of sputum produced • Occurrence of purulent sputum • Cough • Wheezing • Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.		with a duration of at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids	
of 3 days or more requiring a change in treatment" A complex of respiratory events or symptoms" was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following: • Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing • Volume of sputum produced • Occurrence of purulent sputum • Cough • Wheezing • Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.	Tiotropium ((Respimat) vs. Placebo	
 Volume of sputum produced Occurrence of purulent sputum Cough Wheezing Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both. 	205.254	symptoms" was further defined as a new onset or worsening of 2 or more of the following:	
 Occurrence of purulent sputum Cough Wheezing Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both. 			
 Cough Wheezing Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both. 		• •	
 Wheezing Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both. 		• •	
 Chest tightness The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both. 		•	
The change or requirement of treatment meant the use of prescribed antibiotics or corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.			
corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophylline), or both.			
205.255 Gleiche Operationalisierung wie 205.254		corticosteroids, a significant change in prescribed respiratory medication (bronchodilators,	
200.200 Stoteno Operationalistering wie 200.201	205.255	Gleiche Operationalisierung wie 205.254	

Tabelle 95: In den bewerteten Studien verwendete Defintionen für "Exazerbation" (Fortsetzung)

Studie	Definition Exazerbation
205.372	A COPD exacerbation was defined as 'a complex of respiratory events/symptoms (increase or new onset) with a duration of 3 days or more requiring a change in treatment'.
	'A complex of respiratory events/symptoms' meant at least 2 of the following:
	 Shortness of breath/dyspnoea/shallow, rapid breathing
	• Sputum production (volume)
	Occurrence of purulent sputum
	• Cough
	• Wheezing
	• Chest tightness
	The 'change in or requirement of treatment' included the following:
	Prescription of antibiotics and/or systemic steroids
	 And/or a significant change of prescribed respiratory medication (bronchodilators including theophylline)
	Exacerbations were categorised as
	-mild (treated at home without seeing a health care provider),
	-moderate (visit with health care provider, e.g. home visit, visit to an outpatient facility or an emergency department but not requiring admission to hospital), or
	-severe (hospitalisation; an emergency department stay >24 h was considered a hospitalisation).
	The onset of an exacerbation was defined by the onset of the first recorded symptom. The end of the exacerbation was recorded as defined by the investigator.
1205.14	An exacerbation of COPD was defined as a complex of lower respiratory events / symptoms (increased or new onset) related to the underlying COPD, with duration of three days or more, requiring a change in treatment where a complex of lower respiratory events / symptoms meant at least 2 of the following:
	• Shortness of breath
	• Sputum production (volume)
	Occurrence of purulent sputum
	• Cough
	• Wheezing
	• Chest tightness
	And, where: a required change in treatment included the following:
	 Prescription of antibiotics and/or systemic steroids (for definition of moderate or severe exacerbations)
	• And/or significant change of prescribed respiratory medication (bronchodilators, including theophyllines) (for definition of mild exacerbations)
•	(Fortsetzung)

Tabelle 95: In den bewerteten Studien verwendete Defintionen für "Exazerbation" (Fortsetzung)

Studie	Definition Exazerbation
Tiotropium (Handi	iHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo
FOR258F2402	COPD exacerbations that needed additional therapy (other than rescue medication), as derived from COPD related adverse events (a COPD-related adverse event was predefined as an adverse event which coded to one of the following MedDRA preferred terms: chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive airways disease exacerbated, cough (excluding cough decreased), any term containing 'dyspnea', lower respiratory tract infection, chronic bronchitis, bronchospasm, bronchial obstruction and respiratory failure) where action taken was "concomitant medication taken" or "non-drug therapy given". COPD-related hospitalizations (An emergency room visit not requiring overnight stay was not considered a hospitalization).
Tiotropium (Handi	iHaler) vs. Formoterol vs. Indacaterol vs. Placebo
CQAB149B2335s (INHANCE)	COPD exacerbations were defined as a new onset or worsening of more than one respiratory symptom (i.e. dyspnea, cough, sputum purulence or volume, or wheeze) present for more than 3 consecutive days with at least one of the following • Documented change or increase in COPD related treatment due to worsening symptoms (e.g., steroids/antibiotics/oxygen) and/or • Documented COPD-related hospitalizations or Emergency Room visits.
Tiotropium (Handi	iHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo
205.130	An exacerbation of COPD was defined as "a complex of lower respiratory events reported as adverse events with a duration of 3 days or more". [] All pneumonias lasting 3 days or more were included in the analyses of COPD
	exacerbations.
205.137	Gleiche Operationalisierung wie 205.130
Tiotropium (Handi	iHaler) vs. Salmeterol
205.389 (POET)	A COPD exacerbation was defined as a complex of respiratory events/symptoms (increase or new onset) of more than 1 of the following: cough, sputum, wheezing, dyspnoea, or chest tightness with at least 1 symptom lasting at least 3 days requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids and/or hospitalisation. — a moderate COPD exacerbation was defined as increase or new onset of at least 2 of the respiratory events/symptoms mentioned above with at least 1 symptom leating at least 3.
	respiratory events/symptoms mentioned above with at least 1 symptom lasting at least 3 days, requiring treatment with antibiotics and/or systemic steroids (but not requiring hospitalisation).
	 A severe COPD exacerbation (hospitalised COPD exacerbation) was defined as increase or new onset of at least 2 of the respiratory events/symptoms mentioned above with at least 1 symptom lasting at least 3 days, requiring hospitalisation.
	[] An event was considered as "hospitalised" if a patient was held and treated for a COPD exacerbation in an urgent care department or in an observation unit where the stay exceeded 24 h. Admission to a nursing home or other extended care facility did not qualify as hospitalisation even though the admitting diagnosis was COPD, unless the definition for COPD exacerbation was otherwise fulfilled.
Tiotropium (Handi	iHaler) vs. Ipratropium
205.126A	Gleiche Operationalisierung wie 205.117
205.126B	Gleiche Operationalisierung wie 205.117

Tabelle 96: In der Studie INSPIRE verwendete Defintionen für "Exazerbation"

Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol/Fluticason			
SCO40036	Healthcare utilisation exacerbations		
(INSPIRE)	These were defined as all exacerbations that required oral steroids, or antibiotics (moderate), or required hospitalisation ('severe') and were captured on the CRF exacerbations page with dates of onset and resolution. Healthcare utilisation exacerbations were the 'primary' definition of exacerbations for this study.		
	Symptom-defined exacerbations		
	A Symptom-defined exacerbation of COPD was defined as an acute worsening of: two or more of the following major symptoms: dyspnoea, sputum volume, or sputum purulence; or any one major symptom together with any one of the following minor symptoms: sore throat, colds (nasal discharge and/or nasal congestion), fever without other cause, increased cough or increased wheeze.		