IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 137

Tiotropiumbromid bei COPD

Abschlussbericht

Auftrag: A05-18
Version: 1.0
Stand: 26.06.2012

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Tiotropiumbromid bei COPD

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
22.02.2005

Interne Auftragsnummer:
A05-18

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

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

ISSN: 1864-2500

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. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Reinhard Busse, Institut für Technologie und Management, Technische Universität Berlin
- Marcial Velasco Garrido, Institut für Technologie und Management, Technische Universität Berlin (Beteiligung bis zum 31.03.2011)
- Dimitra Panteli, Institut für Technologie und Management, Technische Universität Berlin
- Annette Zentner, Institut für Technologie und Management, Technische Universität Berlin
- Torsten Bauer, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin

Externes Review des Vorberichts:

- Dieter Köhler, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH, Schmallenberg

Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Vorbericht. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Abschlussbericht nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Daniel Fleer
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Katharina Quitmann
- Sibylle Sturtz
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **vii**
Abbildungsverzeichnis ..... **xi**
Abkürzungsverzeichnis ..... **xviii**
Kurzfassung ..... **xxi**
1 Hintergrund **1**
2 Ziele der Untersuchung **6**
3 Projektbearbeitung **7**
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts **7**
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf **8**
4 Methoden **10**
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **10**
4.1.1 Population 10
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 10
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 10
4.1.4 Studientypen 11
4.1.5 Studiendauer 11
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 11
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf 12
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 12
4.2 Informationsbeschaffung **13**
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche 13
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 13
4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 13
4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen 14
4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller 14
4.2.3 Selektion relevanter Studien 15
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien 16

4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren ... 16
4.3 Informationsbewertung ... 16
4.4 Informationssynthese und -analyse ... 18
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 18
4.4.2 Meta-Analyse ... 20
4.4.3 Sensitivitätsanalyse ... 21
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 21
4.5 Änderungen der Methodik ... 22
5 Ergebnisse ... 23
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 23
5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche ... 23
5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien ... 24
5.1.2.1 Studienregister ... 24
5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen ... 26
5.1.2.3 Herstellerunterlagen ... 26
5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien ... 28
5.1.4 Informationen aus den Anhörungsverfahren ... 28
5.1.5 Resultierender Studienpool ... 28
5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 33
5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 33
5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 59
5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 62
5.3.1 COPD-Symptome ... 67
5.3.1.1 COPD-Einzelsymptome ... 67
5.3.1.2 Tage mit starker und ohne Symptomatik ... 94
5.3.1.3 Transition Dyspnea Index (TDI) ... 100
5.3.1.4 Gesamtergebnis COPD-Symptome ... 120
5.3.2 Exazerbationen ... 120
5.3.2.1 Häufigkeit von Exazerbationen und Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen ... 121
5.3.2.2 Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen ... 144
5.3.2.3 Gesamtergebnis Exazerbationen ... 158
5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 159

5.3.3.1 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ... 159
5.3.3.2 Short Form 36 (SF-36) ... 198
5.3.3.3 EuroQol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D) ... 209
5.3.3.4 Gesamtergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 212
5.3.4 Körperliche Belastbarkeit ... 213
5.3.4.1 Leistungsfähigkeit ... 213
5.3.4.2 Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten ... 225
5.3.4.3 Zusammenfassung und Gesamtaussage zu den Endpunkten zur körperlichen Belastbarkeit ... 242
5.3.4.4 Gesamtergebnis zur körperlichen Belastbarkeit ... 243
5.3.5 COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ... 244
5.3.6 COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität ... 250
5.3.6.1 COPD-bedingte Letalität ... 250
5.3.6.2 Gesamtmortalität ... 253
5.3.6.3 Gesamtergebnis COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität ... 266
5.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 266
5.3.7.1 Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ... 272
5.3.7.2 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 278
5.3.7.3 Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ... 284
5.3.7.4 Gesamtergebnis zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen ... 287
5.3.8 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand ... 287
5.3.9 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung ... 287
5.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 287
5.3.11 Sensitivitätsanalyse ... 303
5.3.12 Zusammenfassung der Beleglage ... 303
6 Diskussion ... 320
6.1 Informationsbasis ... 320
6.1.1 Studienpool ... 320
6.1.2 Endpunkte ... 323
6.2 Ergebnisse der Nutzenbewertung ... 328
6.2.1 Nutzen von Tiotropium ... 328
6.2.2 Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen ... 329

6.2.3 Vergleich von HandiHaler und Respimat ... 334
6.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht ... 337
6.3.1 Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung ... 338
6.3.2 Getrennte Bewertung von Halb- und Ganzjahresstudien ... 338
6.3.3 Einfluss des Inhalatortyps der Komparatoren ... 339
6.3.4 Subgruppenanalyse Zahl der Exazerbationen nach Schweregrad, Tiotropium vs. Salmeterol ... 340
6.3.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie INHANCE ... 341
6.3.6 Bewertung der langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten als Wirkstoffklasse ... 341
6.3.7 Bewertung potenzieller Effektmodifikatoren ... 343
6.3.7.1 Begleitbehandlung mit inhalativen Glucocorticoiden ... 343
6.3.7.2 Vorbehandlung ... 344
6.3.8 Weitere Aspekte aus den Stellungnahmen ... 344
7 Fazit ... 345
8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 347
9 Literatur ... 358
Anhang A – Suchstrategien ... 377
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen ... 381
Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen ... 403
Anhang D – Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien ... 406
Anhang E – weitere Ergebnisse und Analysen ... 421
Anhang F – Beschreibung der Ergebnismaße ... 432
Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer ... 445

Tabellenverzeichnis

Seite

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

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

Tabelle 3: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage xxxvii

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 12

Tabelle 7: Relevante Endpunkte und zugeordnete Studienendpunkte / Operationalisierungen 19

Tabelle 8: In Studienregistern zusätzlich identifizierte relevante Studien (nicht über die bibliografische Literaturrecherche gefunden) 25

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte Ergebnisberichte relevanter Studien 25

Tabelle 10: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen der Firma Boehringer Ingelheim Pharma 27

Tabelle 11: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD 30

Tabelle 12: Bewertete Studien – Übersicht 36

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien 43

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation 53

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 60

Tabelle 16: Matrix der berichteten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien 63

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: COPD-Einzelsymptomscores 68

Tabelle 18: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Einzelsymptomscores 70

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tage mit starker und ohne Symptomatik ... 95

Tabelle 20: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil der Tage mit starker COPD-Symptomatik ... 96

Tabelle 21: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil der Tage ohne COPD-Symptomatik .. 97

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: TDI ... 101

Tabelle 23: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: mittlerer TDI-Score zu Studienende ... 103

Tabelle 24: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Anteil TDI-Responder (Focal Score ≥ 1) ... 111

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Häufigkeit von Exazerbationen ... 122

Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen ... 124

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen ... 125

Tabelle 28: Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen ... 132

Tabelle 29: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen ... 145

Tabelle 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen ... 147

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SGRQ ... 160

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score .. 162

Tabelle 33: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: zeitliche Veränderung des SGRQ-Score ... 185

Tabelle 34: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Anteil SGRQ-Responder (Reduktion des Total Score ≥ 4) ... 186

Tabelle 35: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: SF-36 ... 199

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 ... 200

Tabelle 37: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: EQ-5D ... 210

Tabelle 38: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EQ-5D ... 211

Tabelle 39: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: tägliche Schrittzahl (Aktivitätsmonitor) 214

Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Laufband-Ergometrie 214

Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Shuttle-Gehtest 215

Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: 6-Minuten-Gehtest 215

Tabelle 43: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Schrittzahl pro Tag, erhoben mit einem Aktivitätsmonitor (SenseWear) 216

Tabelle 44: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung 217

Tabelle 45: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Shuttle-Gehtest 218

Tabelle 46: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: 6-Minuten-Gehtest 220

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) 226

Tabelle 48: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Beschäftigungsstatus, bedingt durch COPD 227

Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten 228

Tabelle 50: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) 229

Tabelle 51: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD 230

Tabelle 52: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD 231

Tabelle 53: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD 232

Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten 233

Tabelle 55: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität 244

Tabelle 56: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (vom Prüfarzt berichtet) ... 245

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zur COPD-bedingten Letalität ... 251

Tabelle 58: Ergebnisse zur COPD-bedingten Letalität (adjudiziert) ... 252

Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität ... 254

Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität ... 256

Tabelle 61: Gesamtmortalität – Auswertungen verschiedener Nachbeobachtungszeiten ... 259

Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ... 267

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ... 269

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren ... 289

Tabelle 65: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD ... 304

Tabelle 66: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen, Tiotropium vs. Placebo ... 309

Tabelle 67: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage ... 318

Tabelle 68: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Score zu nächtlichen Einzelsymptomen ... 421

Tabelle 69: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (adjudiziert) ... 426

Tabelle 70: Kurzdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigter Ergebnisparameter und Messinstrumente ... 432

Tabelle 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen für „Exazerbation“ ... 438

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings 24

Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD 29

Abbildung 3: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo, Sensitivitätsanalyse Studiendauer 67

Abbildung 4: COPD-Symptomscore Giemen: Tiotropium vs. Placebo 83

Abbildung 5: COPD-Symptomscore Giemen – Studien mit Respimat: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) 83

Abbildung 6: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo 84

Abbildung 7: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) 85

Abbildung 8: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Placebo 86

Abbildung 9: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) 87

Abbildung 10: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. Placebo 88

Abbildung 11: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) 88

Abbildung 12: COPD-Symptomscore Sputummenge: Tiotropium vs. Placebo 89

Abbildung 13: COPD-Symptomscore Sputummenge: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) 89

Abbildung 14: COPD-Symptomscore Giemen: Tiotropium vs. LABA 91

Abbildung 15: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. LABA 92

Abbildung 16: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Indacaterol 92

Abbildung 17: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Salmeterol 92

Abbildung 18: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. LABA 93

Abbildung 19: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. LABA 93

Abbildung 20: Tage mit starker COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo 98

Abbildung 21: Tage ohne COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert) 98

Abbildung 22: Tage mit starker COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. LABA 99

Abbildung 23: Tage ohne COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert) 99

Abbildung 24: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert) 113

Abbildung 25: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert)..... 114

Abbildung 26: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung), Studien mit niedrigem Verzerrrungspotenzial (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert)..... 114

Abbildung 27: 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.) 115

Abbildung 28: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. LABA (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert) 116

Abbildung 29: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. LABA (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) 117

Abbildung 30: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. Indacaterol (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) 117

Abbildung 31: 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 einem TDI-Focal-Score < 1) 118

Abbildung 32: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Ipratropium (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert) 118

Abbildung 33: TDI – Non-Responder: Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (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) 119

Abbildung 34: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo 136

Abbildung 35: Zahl der Exazerbationen – Ereignisse/Jahr, Tiotropium vs. Placebo 137

Abbildung 36: Zahl der Exazerbationen – Rate Ratio, Tiotropium vs. Placebo 138

Abbildung 37: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. LABA 140

Abbildung 38: Zahl der Exazerbationen – Rate Ratio, Tiotropium vs. LABA (Indacaterol 150 µg) 141

Abbildung 39: Zahl der Exazerbationen – Rate Ratio, Tiotropium vs. LABA (Indacaterol 300 µg) 141

Abbildung 40: Patienten mit mindestens einer Exazerbation – RR, Tiotropium vs. Ipratropium 142

Abbildung 41: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, Tiotropium vs. Placebo 153

Abbildung 42: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr, Tiotropium vs. Placebo 154

Abbildung 43: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr – Rate Ratio: Tiotropium vs. Placebo 154

Abbildung 44: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen: Tiotropium vs. LABA 156

Abbildung 45: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen: Tiotropium vs. Ipratropium 157

Abbildung 46: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung) 188

Abbildung 47: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung) – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) 189

Abbildung 48: 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.) 190

Abbildung 49: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. LABA 193

Abbildung 50: SGRQ – Total Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol. 193

Abbildung 51: SGRQ – Total Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Relevanzbewertung) 194

Abbildung 52: SGRQ – Total Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol . 194

Abbildung 53: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. LABA (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) 195

Abbildung 54: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. Indacaterol (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) 196

Abbildung 55: 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) 196

Abbildung 56: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Ipratropium 197

Abbildung 57: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)..... 206

Abbildung 58: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert) 206

Abbildung 59: SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“, Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)..... 207

Abbildung 60: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Ipratropium (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert) 208

Abbildung 61: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert) 208

Abbildung 62: SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“, Tiotropium vs. Ipratropium (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert) 209

Abbildung 63: EQ-5D – Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol 212

Abbildung 64: Shuttle-Gehtest: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert) ... 222

Abbildung 65: 6-Minuten-Gehtest: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert) ... 223

Abbildung 66: 6-Minuten-Gehtest: Tiotropium vs. LABA (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert) ... 224

Abbildung 67: Shuttle-Gehtest, Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert) ... 224

Abbildung 68: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo ... 236

Abbildung 69: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo ... 236

Abbildung 70: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo ... 236

Abbildung 71: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Placebo ... 237

Abbildung 72: Anteil Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Placebo ... 238

Abbildung 73: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol ... 239

Abbildung 74: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol ... 240

Abbildung 75: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol ... 240

Abbildung 76: Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol ... 241

Abbildung 77: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol ... 241

Abbildung 78: COPD-bedingte Letalität: Tiotropium vs. LABA ... 253

Abbildung 79: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo (RD) ... 263

Abbildung 80: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. LABA ... 264

Abbildung 81: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Ipratropium ... 265

Abbildung 82: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Placebo ... 273

Abbildung 83: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. LABA 275

Abbildung 84: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium 276

Abbildung 85: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium, Meta-Analyse ohne Patienten mit ausschließlich Exazerbationen als SUE 276

Abbildung 86: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo 279

Abbildung 87: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. LABA 280

Abbildung 88: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Indacaterol 281

Abbildung 89: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol 282

Abbildung 90: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Ipratropium 283

Abbildung 91: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Placebo 285

Abbildung 92: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. LABA 286

Abbildung 93: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Ipratropium 286

Abbildung 94: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial 423

Abbildung 95: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben 423

Abbildung 96: Patienten mit mindestens einer Exazerbation - OR, Tiotropium vs. Ipratropium 424

Abbildung 97: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben 424

Abbildung 98: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse mit 205.259-Daten inklusive Aufenthalten in Notaufnahmen von mehr als 24 h 425

Abbildung 99: 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) 427

Abbildung 100: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. LABA – Sensitivitätsanalyse POET-Auwertung ohne Abbrechernachbeobachtung (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlung plus 30 Tage) 428

Abbildung 101: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: nur Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial 428

Abbildung 102: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol – Sensititvitätsanalyse Studiendauer 429

Abbildung 103: SGRQ – Subskala Belastung: Tiotropium vs. Ipratropium 429

Abbildung 104: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat (OR) 429

Abbildung 105: 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) 430

Abbildung 106: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, inklusive der 12-Wochen-Studien aus Voshaar et al 2008 (RD) 430

Abbildung 107: 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 431

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATS	American Thoracic Society
BDI	Baseline Dyspnea Index
BODE	Body mass index, Obstruction, Dyspnoea, 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	EuroQol Questionnaire-5 Dimension
ERS	European Respiratory Society
FDA	Food and Drug Administration
FEV_1	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
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
ICS	inhalative Glucocorticoiden
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Asscociations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ind	Indacaterol
ITT	Intention-to-Treat
KHA	Krankenhausaufenthalt
KI	Konfidenzintervall
LABA	langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MWD	Mittelwertdifferenz
n. g.	nicht genannt
O_2	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
P	Placebo
PEFR	maximale exspiratorische Atemflussrate (peak expiratory flow rate)
PT	preferred term
PRO	patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)
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	exspiratorische 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)

Abkürzung	Bedeutung
vs.	versus

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 26.10.2011. 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 27 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Von diesen teils mehrarmigen Studien waren 21

placebokontrolliert. In 10 Studien wurde Tiotropiumbromid (im Folgenden kurz als Tiotropium bezeichnet) jeweils mit einer aktiven Kontrolle verglichen, und zwar mit den Wirkstoffen Formoterolfumarat, Indacaterolmaleat, Ipratropiumbromid, Salmeterolxinafoat und der Kombination Salmeterolxinafoat / Fluticasonpropionat (im Folgenden jeweils kurz als Formoterol, Indacaterol, Ipratropium Salmeterol und Salmeterol / Fluticason bezeichnet). 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 27 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 (24 Studien). Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial teilweise als hoch bewertet, insbesondere aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips.

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

	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien: Gruppenunterschied [95 %-KI]		
Endpunkt / Inhalator	**HandiHaler/Respimat**	**HandiHaler**	
	Tiotropium vs. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
COPD-Symptome			
TDI mittlerer Focal Score zu Studienende[a]	0,90 [0,74; 1,07] p < 0,001 **0,31 [0,25; 0,37][b]**	-0,07 [-0,54; 0,41] p = 0,778	0,80 [0,31; 1,29] p = 0,001
Responderanalysen[c]	**1,59 [1,39; 1,82] p < 0,001**	heterogene Ergebnisse, deshalb Betrachtung der Einzelsubstanzen bzw. -dosierungen Tio vs. 150 µg Indacaterol 0,78 [0,56; 1,09] p = 0,141 **Tio vs. 300 µg Indacaterol** **0,60 [0,43; 0,83] p = 0,002** Tio vs. Salmeterol heterogene Ergebnisse	**1,96 [1,22; 3,13] p = 0,005**
Exazerbationen			
Patienten mit mindestens einer Exazerbation	**0,76 [0,70; 0,82][c] p < 0,001**	**0,87 [0,80; 0,94][c] p = 0,001**	**0,73 [0,55; 0,97][d] p = 0,032**
Subgruppenanalyse nach COPD-Schweregrad bei Studienbeginn	**4-Jahresstudie:** **Interaktion p < 0,001**	**Interaktion p = 0,060**	
GOLD II	**0,79 [0,68; 0,92][c]**	0,87 [0,76; 1,00][c]	
GOLD III	1,08 [0,91; 1,28][c]	0,86 [0,74; 0,99][c]	
GOLD IV	**1,77 [1,18; 2,64][c,e]**	0,57 [0,42; 0,79][c]	

(Fortsetzung)

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**	**HandiHaler**	
	Tiotropium vs. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen	**0,81 [0,70; 0,93][c] p = 0,003**	**0,76 [0,65; 0,89][c] p < 0,001**	0,59 [0,31; 1,13][c] p = 0,109
Subgruppenanalyse nach COPD-Schweregrad bei Studienbeginn	**4-Jahresstudie: Interaktion p = 0,018**		
GOLD II	**0,74 [0,61; 0,91][c]**		
GOLD III/IV	1,06 [0,92;1,23][c]		
Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht	**4-Jahresstudie: Interaktion p = 0,06**		
Frauen	**-0,05 [-0,09; -0,01][f]**		
Männer	**0,00 [-0,03; 0,03][f]**		

(Fortsetzung)

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**	**HandiHaler**	
	Tiotropium vs. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ mittlerer Total Score[g]	-2,97 [-3,47; -2,48] p < 0,001 -0, 23 [-0,27; -0,19][b]	heterogene Ergebnisse, deshalb Betrachtung der Einzelwirkstoffe: Tio vs. Formoterol 1,0 [-1,6; 3,5] p = 0,450 Tio vs. Indacaterol **1,85 [0,01; 3,68] p = 0,048** **0,13 [0,00; 0,26][b]** Tio vs. Salmeterol -1,44 [-3,23; 0,36] p = 0,117	heterogene Ergebnisse
Responder[c]	**1,41 [1,28; 1,52] p < 0,001**	heterogene Ergebnisse, deshalb Betrachtung der Einzelwirkstoffe Tio vs. Indacaterol **0,73 [0,56; 0,94] p < 0,016** Tio vs. Salmeterol heterogene Ergebnisse	
SF-36[a] mittlerer Summenscore „körperliche Gesundheit“	2,13 [1,50; 2,77] p < 0,001 **0,33 [0,23; 0,43][b]**		1,63 [0,28; 2,98] p = 0,018 0,23 [0,04; 0,42][b]
mittlerer Summenscore „psychische Gesundheit“	0,61 [-0,15; 1,37] p = 0,117		heterogene Ergebnisse

(Fortsetzung)

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**	**HandiHaler**	
	Tiotropium vs. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
Todesfälle			
Gesamtmortalität	6- bis 12-Monats-Studien: 0,002 [-0,002; 0,005][h] p = 0,385 2- und 4[i]-Jahresstudie: p > 0,05[h]	-0,002 [-0,006; 0,003][h] p = 0,457	1,23 [0,30; 5,08][c] p = 0,777
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse[k]	4[i]-Jahresstudie:		
Ex-Raucher	**0,82 [0,71; 0,95][f] p = 0,009**	0,65 [0,41; 1,04]	
Raucher	1,08 [0,86; 1,36][f] p = 0,527	1,03 [0,64; 1,66]	
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen			
Patienten mit mindestens einem SUE	0,98 [0,89; 1,07][c] p = 0,645	0,87 [0,78; 0,98][c,j]	heterogene Ergebnisse
Studienabbruch wegen UE	6- bis 12-Monats-Studien: heterogene Ergebnisse 2- und 4-Jahres-Studie: p < 0,05[f,j] zugunsten von Tiotropium	heterogene Ergebnisse[j]	0,77 [0,44; 1,37][d] p = 0,379
Patienten mit mindestens einem UE	0,98 [0,91; 1,06][c] p = 0,601	1,02 [0,85; 1,22][c] p = 0,828	0,88 [0,48; 1,61][c] p = 0,681

(Fortsetzung)

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: Mittelwertdifferenz, positive 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 beziehungsweise oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.
c: Odds Ratio.
d: Relatives Risiko.
e: Hinsichichtlich der Zahl der Exazerbationen zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrads. Demnach gilt das Ergebnis der Gesamtpopulation (statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium).

f: Ergebnis aus Studie(n) mit HandiHaler.
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.
k: Das Ergebnis war nicht interpretierbar, da bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse auch Ausprägungen der Grunderkrankung COPD berücksichtigt wurden.
k: Hazard Ratio.

KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropiuum; 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 12 placebokontrollierten Studien erhoben. Da sich in den Meta-Analysen zu den Scores der Symptome Giemen, Husten und Brustenge jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte, wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet. Hinsichtlich der Einzelsymptomscores zeigte sich lediglich in der Meta-Analyse der Studien zum Vergleich von Tiotropium (appliziert mit dem Respimat) für das Symptom Giemen ein statistisch signifikanter Unterschied und sicher nicht irrelevanter Effekt, und zwar zugunsten von Tiotropium. Hinsichtlich der Tage ohne COPD-Symptomatik zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium (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 [-0,28; -0,15] p < 0,001 -0,34 [-0,46; -0,23][b]
Symptomscore Kurzatmigkeit[a]	heterogene Ergebnisse[c]	
Symptomscore Husten[a]	-0,06 [-0,10; -0,02] p = 0,002 -0,10 [-0,16; -0,04][b]	-0,13 [-0,21; -0,05] p = 0,002 -0,17 [-0,28; -0,06][b]
Symptomscore Brustenge[a]	-0,07 [-0,13; -0,01] p = 0,023 -0,11 [-0,20; -0,01][b]	-0,15 [-0,21; -0,08] p < 0,001 -0,23 [-0,34; -0,12][b]
Symptomscore Sputummenge[a]	-0,07 [-0,14; -0,003] p = 0,039 heterogene Ergebnisse	
Symptomsummenscore[a]	p = 0,108[d]	
Anteil Tage mit starker COPD-Symptomatik [%]	heterogene Ergebnisse	
Anteil Tage ohne COPD-Symptomatik [%]	2,21 [0,57; 3,85] p = 0,008	

Leere Zellen: keine Daten vorhanden.

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 10 der 11 Studien lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.
d: Nur in einer Studie berichtet, Gruppenunterschied nicht genannt.

KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

Hinsichtlich des mittleren TDI-Focal-Scores wurde der Effekt zugunsten von Tiotropium aus der Meta-Analyse der 11 Studien, die diesen Endpunkt untersuchten, als relevant bewertet. Auch in der Meta-Analyse der vorliegenden 8 TDI-Responderauswertungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium (siehe Tabelle 1). Der Interaktionstest zeigte in beiden Auswertungen keine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Die Mehrzahl der Studien hatte ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Aus den Ergebnissen zu den Einzelsymptomscores, den Tagen ohne COPD-Symptomatik und dem TDI ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen (unabhängig vom Inhalatortyp, untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Daten zur Häufigkeit von **Exazerbationen** wurden in allen 22 Studien erhoben, die Tiotropium mit Placebo (21 Studien) bzw. keiner Behandlung (1 Studie) verglichen. Die Ergebnisse von Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten 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 von 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 von 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-Jahres-Studie UPLIFT ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten von Tiotropium (Wilcoxon-Test $p < 0{,}001$). Die Ergebnisse aus den 5 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. In einer **Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation nach COPD-Schweregrad zur Baseline** der 4-Jahres-Studie UPLIFT ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation. In dieser Studie, die rund 90 % aller hinsichtlich dieses Endpunkts über einen längeren Zeitraum beobachteten Patienten stellt, ergaben sich bei den Patienten mit dem höchsten Schweregrad (GOLD IV) diskrepante Ergebnisse im Vergleich zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen (statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit mindestens einer Exazerbationen unter Tiotropium, siehe Tabelle 1). Für diese Patienten ergab sich somit kein Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Häufigkeit der Exazerbationen in dem Zeitraum von über einem Jahr. Für Patienten mit geringeren Schweregraden (GOLD II und III) zeigte sich diese Diskrepanz nicht. Daher ergibt sich zusammenfassend ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp) für den Zeitraum von bis zu einem Jahr und für Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer COPD (GOLD II und III) über diesen Zeitraum hinaus.

Daten zur **Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen** wurden in 18 placebokontrollierten Studien berichtet. Die Ergebnisse von Studien mit einer Dauer

von 6 bis 12 Monaten 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 von 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. Die entsprechende **Subgruppenanalyse zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen nach Geschlecht** der 4-Jahres-Studie UPLIFT ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. In dieser Studie, die rund 90 % aller hinsichtlich dieses Endpunkts über einen längeren Zeitraum beobachteten Patienten stellt, zeigte sich lediglich bei Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 1). In einer weiteren **Subgruppenanalyse zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen nach** Schweregrad zu Studienbeginn der Studie UPLIFT ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei den Patienten mit mittlerem Schweregrad (GOLD II) zeigte sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Deshalb ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium und für den Zeitraum über ein Jahr hinaus ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Frauen und ein Beleg bei Patienten mit mittlerem Schweregrad hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp).

Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wurden in insgesamt 18 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 mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigten in der Meta-Analyse der SGRQ-Responderanalysen beim Vergleich Tiotropium vs. Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von 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-Jahres-Studie 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 von 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-Jahres-Studie 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 von 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. Die Mehrzahl der Studien wies zwar ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf, der Einfluss des hohen Verzerrungspotenzials dieser Studien auf das Ergebnis wurde aber als gering angesehen. Deshalb ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für 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 12 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 von Tiotropium, nicht aber in der deutlich größeren 2-Jahres-Studie EXACTT. 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. In der Studie 205.365 zeigte sich beim WPAI nur in 1 der 4 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium, der aber nicht als relevant bewertet wurde. Daher ergibt sich aus diesen Endpunkten insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit. Bei diversen Einzelendpunkten zur Erfassung der Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten zeigte sich in einer Meta-Analyse aus 2 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Dieser Unterschied konnte zwar in den anderen Studien nicht bestätigt werden, die beiden Studien stellten aber einen Großteil der Patienten. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Fähigkeiten.

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-Jahres-Studie 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 von 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 mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten 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 Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Placebo.

Tiotropium zusätzlich zu LABA im Vergleich zu LABA

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 einem Wirkstoff der Wirkstoffklasse LABA 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-Scores erwies sich als nicht nachvollziehbar. Somit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur Gesamtmortalität und zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen lagen keine verwert-

baren 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 LABA

In den 3 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. LABA, in denen Ergebnisse zu **COPD-Symptomen** berichtet wurden, zeigte sich in den Meta-Analysen beziehungsweise den Ergebnissen der Einzelstudien zu den Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Brustenge, zum Symptomsummenscore und zu den Tagen mit starker und ohne Symptomatik jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder es lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. In der Meta-Analyse aus allen Studienzum Vergleich Tiotropium vs. LABA (Indacaterol und Salmeterol) zum TDI zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität. Bei separater Betrachtung der Einzelwirkstoffe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium gegenüber Indacaterol (Dosierung 300 µg). In der entsprechenden Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung (siehe Tabelle 1). Daher ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol (Dosierung 300 µg) hinsichtlich der COPD-Symptome.

Die 5 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 von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA. 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Die 5 Studien, die zu diesem Vergleich Daten zur **Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen** erhoben, zeigten für den Endpunkt Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen (Ergebnisse siehe Tabelle 1) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA. 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In den 4 Studien, in denen zu diesem Vergleich Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erhoben wurden, zeigte sich in der Meta-Analyse zum mittleren SGRQ-Total-Score und in der Responderanalyse jeweils eine bedeutsame Heterogenität, die durch den Wirkstoff der Vergleichsgruppe bzw. durch die fehlende Verblindung von Tiotropium erklärt werden konnte. In daraufhin durchgeführten separaten Analysen zum Vergleich mit Formoterol, Indacaterol bzw. Salmeterol (mittlere Änderung des SGRQ) beziehungsweise mit Salmeterol (SGRQ-Responderanalysen) zeigte sich entweder kein statistisch signifikanter Unterschied, ein irrelevanter Effekt konnte nicht sicher ausgeschlossen werden oder eine bedeutsame Heterogenität in der Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung. In der Responderanalyse des Vergleichs Tiotropium vs. Indacaterol zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium (siehe Tabelle 1). Beim EQ-5D zeigte sich im Vergleich von Tiotropium vs. LABA kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die 4 Studien zu diesem Vergleich zeigten in den Einzelstudien beziehungsweise Meta-Analysen hinsichtlich diverser 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Hinsichtlich der Endpunkte zur **COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität** zeigte sich in der Studie POET zu diesem Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analysen zur **COPD-bedingten Letalität** und zur **Gesamtmortalität** aller 2 beziehungsweise 5 Studien, die zu diesem Vergleich Daten erhoben hatten, zeigten 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 der Wirkstoffklasse LABA.

Hinsichtlich **unerwünschter Arzneimittelwirkungen** (Ergebnisse siehe Tabelle 1) zeigte sich in den Meta-Analysen der 5 Studien dieses Vergleichs zum Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse jeweils ein Effekt zugunsten von Tiotropium. In alle 5 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 von 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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und LABA. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zur Wirkstoffklasse LABA.

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 die Responderanalyse des TDI-Focal-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Daher ergibt sich, basierend auf 2 Studien mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial, ein Hinweis auf 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 von 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 von 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 / Fluticason

Zum Vergleich von Tiotropium mit der Kombination aus Salmeterol und Fluticason wurden 2 Studien in die Bewertung eingeschlossen. Für die Endpunkte COPD-Symptome, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Studienabbruch wegen UE und Patienten mit mindestens einem UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass sich hier kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium ergibt. Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich in einer 2-Jahresstudie zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium ($p = 0,033$), aufgrund der erhöhten Unsicherheit durch die fehlende Nachbeobachtung der Studienabbrecher ergibt sich hier kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen Tiotropium und der Kombination aus Salmeterol und Fluticason. Hinsichtlich Exazerbationen zeigte sich in der Gesamtgruppe der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Subgruppenanalysen zur Zahl der Exazerbationen zeigte sich in der 2-Jahresstudie bei Frauen ($p = 0,004$) und bei Ex-Rauchern ($p = 0,008$) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium. Aufgrund der möglicherweise systematischen Benachteiligung der Tiotropiumgruppe durch abruptes Absetzen der Behandlung mit inhalativen Glucocorticoiden zu Studienbeginn wurde auch hier kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen zwischen den Therapieoptionen abgeleitet. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich ein statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Tiotropium ($p = 0,022$). In der Studie wurden allerdings auch Exazerbationen als SUE dokumentiert. Exazerbationen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Anhand der vorliegenden Daten war es nicht möglich, die Patienten aus der Auswertung auszuschließen, bei denen eine Exazerbation als einziges SUE angegeben war. Eine adäquate Bewertung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt war dadurch nicht gegeben. Somit wurde aus dem Ergebnis kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zur Kombination aus Salmeterol und Fluticason abgeleitet.

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 3: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage

Endpunkt / Inhalator	**HandiHaler/Respimat**	**HandiHaler**				
	Tiotropium vs. Placebo	**Tiotropium / LABA vs. LABA**	**Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason**	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**	**Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**
COPD-Symptome	↑↑	⇔		⇔ / ↓[a]	↑↑	⇔
Exazerbationen	↑↑↑[b]	⇔	⇔	↑↑↑	↑↑↑	⇔
Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	↑↑↑[c]	⇔		↑↑↑	⇔	⇔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑↑[d]	⇔	⇔	⇔ / ↓[e]	⇔	⇔
Teilbereich körperliche Gesundheit	↑↑↑				⇔	
Körperliche Belastbarkeit	↑[d,f]	⇔		⇔	⇔	⇔
COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	⇔			⇔		
COPD-bedingte Letalität	⇔	(⇔)		⇔		
Gesamtmortalität	↑↑ bei Ex-Rauchern[g]	(⇔)		⇔	(⇔)	⇔
SUE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔
Abbruch wegen UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔
UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔

(Fortsetzung)

Tabelle 3: 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: Gegenüber der Wirkstoffklasse der LABA zeigten sich heterogene Ergebnisse. Im Vergleich zu dem LABA Indacaterol in der Dosierung 300 µg ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium bei Atembeschwerden.
b: Beleg ergibt sich für Patienten mit einem sehr schwerem COPD-Schweregrad (GOLD IV) nur für den Zeitraum von bis zu einem Jahr.
c: Beleg ergibt sich nur für den Zeitraum von bis zu einem Jahr. Für Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad (GOLD II) gilt dieser Beleg auch für den Zeitraum von über einem Jahr. Darüber hinaus ergibt sich für Frauen ein Hinweis, dass dieser Nutzen auch über den Zeitraum von einem Jahr hinaus besteht.
d: Beleg ergibt sich nur für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr.
e: Gegenüber der Wirkstoffklasse der LABA zeigten sich heterogene Ergebnisse. Im Vergleich zu dem LABA Indacaterol ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
f: Der Anhaltspunkt für einen Nutzen bezieht sich ausschließlich auf die Fähigkeit der Ausübung alltagspraktischer Fähigkeiten.
g: 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 für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem und schwerem COPD-Schweregrad (GOLD II und III) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus.

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad (GOLD II) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus. Darüber hinaus ergibt sich ein Hinweis darauf, dass dieser Nutzen bei Frauen auch über diesen Zeitraum hinaus besteht.

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 Beleg für 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.

Hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium.

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 / LABA vs. LABA

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

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

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

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

Tiotropium vs. Ipratropium

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

Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen.

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

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.

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

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 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 WHO[2] 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

[2] 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.

Tabelle 4: Schweregradeinteilung der stabilen COPD mittels FEV_1-Werten, gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators

Schweregrad	**Kriterien**
I (leichtgradig)	$FEV_1 \geq 80$ % des Sollwertes $FEV_1/VC < 70$ % mit / ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
II (mittelgradig)	$50\ \% \leq FEV_1 < 80$ % des Sollwertes $FEV_1/VC < 70$ % mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III (schwer)	$30\ \% \leq FEV_1 < 50$ % 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 exspiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität), VC: inspiratorische Vitalkapazität, respiratorische Insuffizienz: arterieller O_2-Partialdruck unter 60 mmHg	

Quelle: [9]

Als alternatives System zur Schweregradeinteilung wurde der BODE-Index vorgeschlagen (**B**ody mass index, **O**bstruction, **D**yspnea, **E**xercise), 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 Fenoterolhydrobromid, Salbutamolsulfat und Terbutalinsulfat 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 2-mal tägliche – bevorzugt inhalative – Gabe notwendig. Zu diesen Arzneistoffen zählen die Beta-2-Sympathomimetika Bambuterolhydrochlorid (nur in Tablettenform erhältlich), Formoterolfumarat, Salmeterolxinafoat, Indacaterolmaleat 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		
			Zusätzlich inhalative Glucocorticoide bei wiederkehrenden 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.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 25.10.2011, wurde am 02.11.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.11.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 10.01.2012 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Zu Beginn des Ergebniskapitels 5 werden aufgrund einer Stellungnahme die vollständigen Wirkstoffnamen der verglichenen Wirkstoffe inklusive Anion genannt (z. B. Fluticasonpropionat statt Fluticason).
- Bereits in der Erstrecherche wurde das Studienregister der Firma Boehringer Ingelheim Pharma (http://trials.boehringer-ingelheim.com/com/Home/TrialResults/index.jsp) durchsucht, dies wurde aber im Vorbericht versehentlich nicht dargestellt. Im vorliegenden Abschlussbericht wurde diese Information ergänzt.
- Im Rahmen der Nachrecherche wurde eine weitere Studie identifiziert, und zwar zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo (siehe Abschnitt 5.1.2.1). Die entsprechende Untersuchung, NVA237A2303 (GLOW 2), führte hinsichtlich des Endpunkts Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten zu einer Fazitänderung gegenüber dem Vorbericht. Hier ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium.
- Aufgrund einer Stellungnahme wurde die Studie INSPIRE zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason sowie der entsprechende Vergleich der vierarmigen Studie Fang 2008 in die Bewertung eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie INSPIRE wurde dabei neu bewertet.
- Von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht Responderanalysen zum Transition Dyspnea Index (TDI) aus den Studien 205.126A und 205.126B nachgereicht. Aus deren Ergebnissen, die in Abschnitt 5.3.1.3 ergänzt wurden, resultierte eine zusätzliche Fazitaussage, und zwar ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen.
- Das Verzerrungspotenzial der Studie 205.254 wurde im Vorbericht bei den Endpunkten TDI und St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) als niedrig angegeben, obwohl ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Dies wurde im Abschlussbericht korrigiert (Tabelle 22 in Abschnitt 5.3.1.3 und Tabelle 31 in Abschnitt 5.3.3.1) und hatte keinen Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung.
- Für den Endpunkt Anteil der SGRQ-Responder zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo ergab sich eine zum Vorbericht abweichende Interpretation der Ergebnisse. Anstatt eines Hinweises wurde ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet (siehe Abschnitt 5.3.3.1).
- Aufgrund einer Stellungnahme wurden die 3 langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol, Indacaterol und Salmeterol im Gegensatz zum Vorbericht als Wirkstoffklasse gemeinsam betrachtet und in Meta-Analysen gemeinsam bewertet (siehe Abschnitt 6.3.6). Aus den Studien der vorliegenden Nutzenbewertung ergaben sich keine Anhaltspunkte für grundsätzliche substanzspezifische Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen. Im Abschlussbericht werden Aussagen zum Zusatznutzen von Tiotropium nicht hinsichtlich

der einzelnen Komparatorwirkstoffe differenziert, sondern gegenüber der gesamten Wirkstoffklasse der langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika formuliert.

- In Tabelle 54 in Abschnitt 5.3.4.2 des Vorberichts wurden 2 Studien dargestellt, obwohl der dort dargestellte Endpunkt in diesen Studien weder geplant noch berichtet wurde. Im Abschlussbericht wurden die entsprechenden Tabellenzeilen entfernt.
- Der Abschlussbericht wurde ergänzt um Post-hoc-Subgruppenanalysen aus der Studie UPLIFT (Exazerbationen nach Schweregrad [18] und Geschlecht [19]) (siehe Abschnitt 5.3.10). Daraus ergaben sich folgende Änderungen des Fazits der Nutzenbewertung:Es ergibt sich ein Hinweis darauf, dass der Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen bei Frauen auch über einen Zeitraum von einem Jahr hinaus besteht; ein Beleg für einen Nutzen bei Patienten mit mittlerem und schwerem Schweregrad hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen über den Zeitraum von einem Jahr hinaus; ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium bei Patienten mit mittlerem Schweregrad hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen über den Zeitraum von einem Jahr hinaus.
- In Abschnitt 5.3.10 wurde unter der Zwischenüberschrift „Subgruppenanalyse nach Schweregrad: Tiotropium vs. Placebo“ die Begründung für die Interpretation der entsprechenden Subgruppenanalyse aufgrund einer Stellungnahme präzisiert (siehe Diskussionsabschnitt 6.3.4).
- Im Vorbericht wurden für die Subgruppenanalysen nach COPD-Schweregrad aus der Studie POET hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation die Interaktionstests verwendet, die auf der Auswertung der Zeit bis zur ersten Exazerbation basieren. Dies wurde im Abschlussbericht korrigiert. Daraus ergab sich keine Fazitänderung.
- Aus der Anhörung zum Vorbericht ergab sich, dass der Stellenwert der 200-µg-Dosis von Salmeterol in der klinischen Praxis als gering erachtet wird. Aus diesem Grund erfolgt im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung keine Einschränkung mehr auf die Standarddosierung von 100 µg Salmeterol.

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 prüfende Intervention war die inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid. Als Vergleichsintervention wurde eine Placebobehandlung oder eine andere in Deutschland verfügbare medikamentöse 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 [20].

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

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)
E3a	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 [21] 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 26.10.2011 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 bibliografischen Literaturrecherche und durch die Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov wurden 4 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]. URL: http://www.novctrd.com.
- GlaxoSmithKline. GSK Clinical Study Register [online]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com.
- Studienregister der Firma Boehringer Ingelheim (http://trials.boehringer-ingelheim.com/com/Home/TrialResults/index.jsp)

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 14.11.2011 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 [22].

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 Detail-informationen 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 bibliografischen Literaturrecherche und durch die Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov wurden 4 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 diesen 4 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 Prozentpunkte betrug, wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips als nicht adäquat bewertet.

4.4 Informationssynthese 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 [23,24].

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 keinem vordefinierten Endpunkt gemäß

Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die berücksichtigten Endpunkte 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 Lebensqualität	St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Short Form 36 (SF-36) EuroQol 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 Score zu den Auswirkungen der respiratorischen Symptome auf die alltagspraktischen Aktivitäten und das nächtliche Erwachen Tage mit/ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

(Fortsetzung)

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

Endpunkt	**Studienendpunkte / Operationalisierungen**
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
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 [25]. 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 [26]. 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 [27]. 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 [28].

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 I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [29]. 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 oder 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 Prozentpunkte betrug.

5 Ergebnisse

Im Text des Ergebniskapitels 5 und in allen Ergebnistabellen und Abbildungen werden für die Wirkstoffe Fluticasonpropionat, Formoterolfumarat, Indacaterolmaleat, Ipratropiumbromid, Salmeterolxinafoat und Tiotropiumbromid die Bezeichnungen Fluticason, Formoterol, Indacaterol, Ipratropium, Salmeterol und Tiotropium 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 bibliografischen Datenbanken, der Sichtung relevanter Sekundärliteratur und des Literaturscreenings gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach Ausschluss von 488 Duplikaten ergaben sich insgesamt 1091 zu screenende Treffer. Von beiden Reviewern wurden 773 Zitate übereinstimmend aufgrund des Abstracts und Titels beziehungsweise des Volltextscreenings als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) eingestuft.

Insgesamt wurden 39 systematische Übersichten (siehe Anhang C) identifiziert, durch deren Sichtung 1 weiteres potenziell relevantes Dokument zum Thema identifiziert wurde.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 280 potenziell relevante Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 241 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.

46 Dokumente zum Thema wurden ausgeschlossen, weil sie als Abstractpublikationen und nicht als Vollpublikationen vorlagen. 44 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 37 Vollpublikationen zu 17 relevanten Studien.

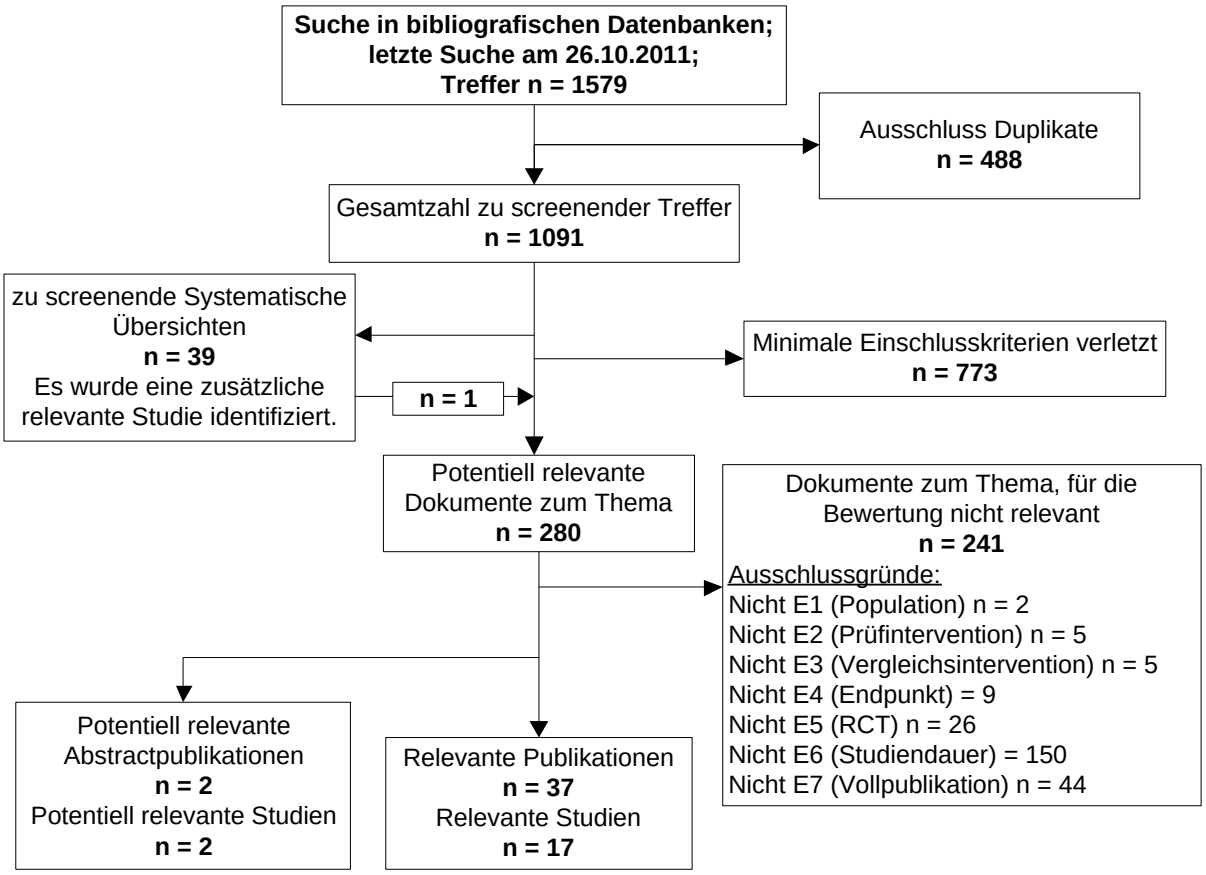


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der die bibliografische 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 5 relevante Studien identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche gefunden wurden (Tabelle 8). Von diesen wurde 1 Studie (NVA237A2303 [GLOW 2]) in keinem anderen Rechercheschritt identifiziert. Insgesamt wurden zu 16 Studien Ergebnisberichte in den Registereinträgen identifiziert (Tabelle 9).

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
NCT00523991	205.365	Clinicaltrials.gov / Boehringer Ingelheim
NCT00929110	NVA237A2303 (GLOW 2)	Clinicaltrials.gov

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]
205.365	Boehringer Ingelheim	[38]
205.368	Boehringer Ingelheim	[39]
205.270	Boehringer Ingelheim	[40]
205.372	Boehringer Ingelheim	[41]
205.389	Boehringer Ingelheim	[42]
CQAB149B2335s (INHANCE)	Novartis	[43]
FOR258F2402	Novartis	[44]
SCO40036 (INSPIRE)	GlaxoSmithKline	[45]

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) [46]
  - Statistical Review(s) [47]

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. Davon wurden 9 nicht über die bibliografische Literaturrecherche gefunden (1205.14, 205.117, 205.126A, 205.126B, 205.128, 205.137, 205.254, 205.255 und 205.365). Es wurde gegenüber allen anderen Rechercheschritten keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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).

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

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 sowie den Studienbericht der mehrarmigen Studie NVA237A2303 (GLOW 2) [74], die unter anderem einen Tiotropium- und einen Placeboarm hatte.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

In 2 Fällen wurden Autoren potenziell relevanter Publikationen kontaktiert, da aus der bibliografischen 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) [75] und Tsao 2006 (Taiwan, 80 Patienten, Tiotropium vs. Ipratropium, Dauer unklar) [76] 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

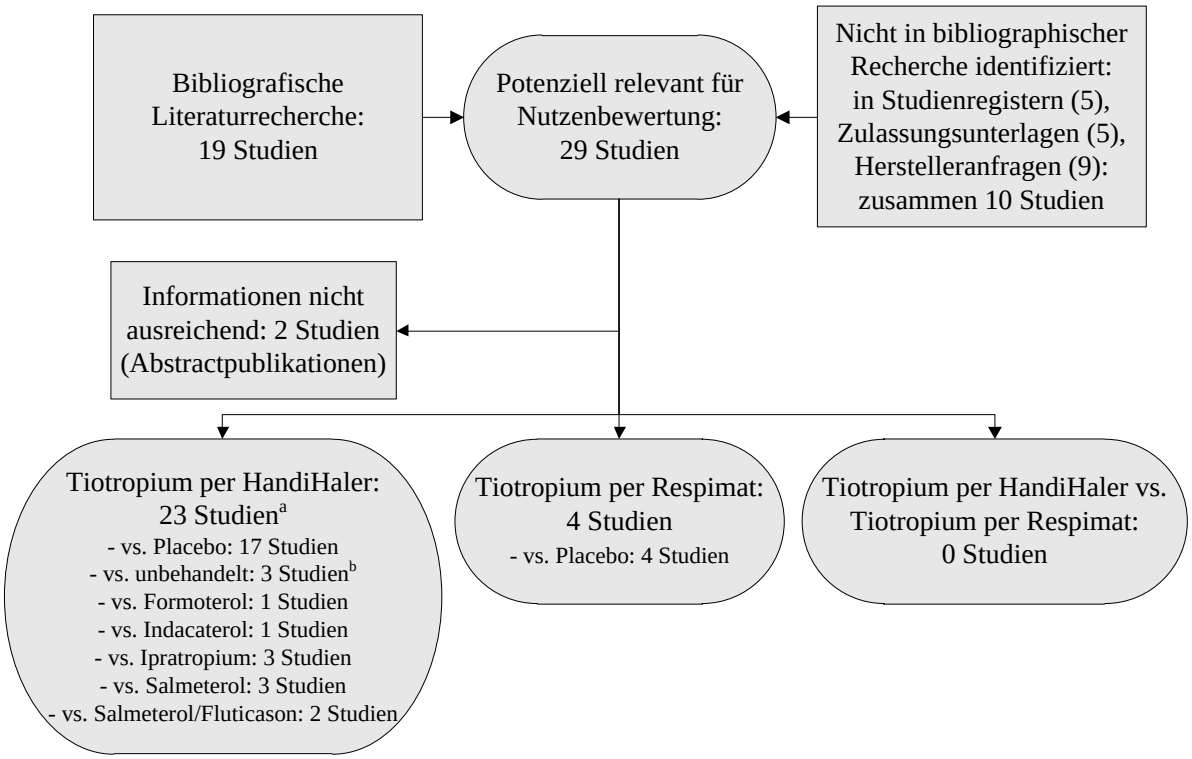
Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

Von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht Responderanalysen zum TDI aus den Studien 205.126A und 205.126B nachgereicht.

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.



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

Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD

Von 2 potenziell relevanten Studien lagen lediglich Abstractpublikationen (Mahmud 2007 [75], Tsao 2006 [76]) vor. Daher wurden diese in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.1.3).

Insgesamt wurden 27 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. 23 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 vom Hersteller vergebene Studiennummer verwendet. Nur bei den häufiger im Text erwähnten Studien der Nummern 205.235, 205.368, CQAB149B2335s, 205.389 und SCO40036 wurden jeweils die entsprechenden Akronyme UPLIFT, EXACTT, INHANCE, POET und INSPIRE benutzt. Bei allen übrigen Studien wurden der Name des Erstautors und das Jahr der jüngsten Veröffentlichung verwendet.

Zur Verfügung stehende Dokumente zum Studienpool

Für 3 der 27 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien lagen keine Zeitschriftenpublikationen vor. Für weitere 5 Studien wurden zwar Publikationen identifiziert (205.117 [77], 205.128 [77], 205.137 [78], 205.126A [79], 205.126B [79], 205.254 [80], 205.255 [80]), dabei handelte es sich aber jeweils um gepoolte Auswertungen zusammen mit einer zweiten designgleichen Studie. 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), Novartis (3) und GlaxoSmithKline (1) waren Studienberichte und zum Teil Studienregisterberichte verfügbar. Zu den Studien 205.126A und 205.126B lagen zudem TDI-Responderanalysen vor, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht eingereicht wurden (siehe Abschnitt 5.1.4).

Tabelle 11: Studienpool zur Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD

Studie	**Relevante Unterlagen**		**Primäre Identifikations-quelle der Studie[a]**
	Publikation	**Zusätzliche Unterlagen**	
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 [81]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2004 [56] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2004 [30]	Literaturrecherche
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	Casaburi 2005 [82] Kesten 2008 [83]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2003 [57] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2003 [31]	Literaturrecherche
205.247	Ambrosino 2008 [84]	Studienbericht Boehringer 2007 [59]	Literaturrecherche
205.256 (TIPHON)	Tonnel 2008 [85]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2005 [63] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [35]	Literaturrecherche
205.259 (SAFE)	Chan 2007 [86]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2005 [64] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [36]	Literaturrecherche
205.266	Greenland 2008 [87] Kesten 2007 [88] Niewoehner 2005 [89] Niewoehner 2007 [90] Rice 2008 [91]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2004 [65] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2004 [37]	Literaturrecherche

(Fortsetzung)

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

Studie	Relevante Unterlagen		Primäre Identifikations-quelle der Studie[a]
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen	
205.270	Powrie 2007 [92]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 [66] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2006 [40]	Literaturrecherche
205.365	nein	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2009 [67] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2011 [38]	Herstellerangaben
NVA237A2303 (GLOW 2)	nein	Studienbericht Novartis 2011 [74]	Studienregister
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**			
Fang 2008	Fang 2008 [93]		Literaturrecherche
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo - Langzeitstudie			
205.235 (UPLIFT)	Celli 2009 [94] Decramer 2004 [95] Decramer 2009 [18] Fukuchi 2011 [96] Morice 2010 [97] Tashkin 2008 [98] Tashkin 2010a [99] Tashkin 2010b [19] Tashkin 2010c [100] Troosters 2010 [101]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2008 [58] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2008 [32]	Literaturrecherche
250.368 (EXACTT)	Cooper 2010 [102]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2010 [68] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2011 [39]	Herstellerangaben
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo			
205.254	nein (nur als gepoolte Analyse mit 205.255)	Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [33] Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 [60] Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 (gemeinsame Auswertung 205.254 / 205.255) [61]	Herstellerangaben
205.255	nein (nur als gepoolte Analyse mit 205.254)	Registerbericht Boehringer Ingelheim 2005 [34] Studienbericht Boehringer Ingelheim 2005 [62] Studienbericht Boehringer Ingelheim 2006 (gemeinsame Auswertung 205.254 / 205.255) [61]	Herstellerangaben

(Fortsetzung)

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

Studie	Relevante Unterlagen		Primäre Identifikations-quelle der Studie[a]
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen	
205.372	Bateman 2010 [103]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2009 [69] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2009 [41]	Herstellerangaben
1205.14	nein	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2009 [48] SGRQ-Responderanalyse 2011[b] [49]	Herstellerangaben
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo			
FOR258F2402[c]	Vogelmeier 2008 [104]	Registerbericht Novartis 2007 [44] Studienbericht Novartis 2009 [72]	Literaturrecherche
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo			
CQAB149B2335s (INHANCE)	Barnes 2010 [105] Donohue 2010 [106,107]	Registerbericht Novartis 2007 [43] Studienbericht Novartis 2008 [73]	Literaturrecherche
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo			
205.130	Donohue 2002 [108] Donohue 2003 [109]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2002 [54]	Literaturrecherche
205.137	nein (nur als gepoolte Analyse mit 205.130)	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2002 [55]	Herstellerangaben
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol			
205.389 (POET)	Beeh 2009 [110] Vogelmeier 2011 [111]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2010 [70] Registerbericht Boehringer Ingelheim 2010 [42]	Literaturrecherche
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium			
205.126A	Vincken 2002 [79] (gepoolte Analyse mit 205.126B)[d]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2000 [51] TDI-Responderanalysen Boehringer Ingelheim 2011 [112]	Herstellerangaben
205.126B	Vincken 2002 [79] (gepoolte Analyse mit 205.126A)[d]	Studienbericht Boehringer Ingelheim 2000 [52] TDI-Responderanalysen Boehringer Ingelheim 2011 [112]	Herstellerangaben
Jia 2008	Jia 2008 [113]		Literaturrecherche
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason			
SCO40036 (INSPIRE)	Seemungal 2007 [114] Wedzicha 2008 [115,116]	Studienbericht GlaxoSmithKline 2006 [71] Registerbericht GlaxoSmithKline 2007 [45]	Literaturrecherche

(Fortsetzung)

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

a: Alle relevanten Studien, die nicht durch die bibliografische 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.

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.

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 27 in den Bericht eingeschlossenen Studien dargestellt.

Studiendesign

Tabelle 12 stellt die Übersicht der bewerteten Studien dar. Bei allen 27 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 3 Studien, in denen nur der Tiotropiumarm offen war (Studien FOR255F2404, NVA237A2303 und INHANCE), waren alle Studien doppelblind.

Von den 27 Studien hatten 24 eine Studiendauer von 6 bis 12 Monaten. Lediglich die Studien EXACTT (Tiotropium vs. Placebo: 2 Jahre) UPLIFT (Tiotropium vs. Placebo: 4 Jahre) und INSPIRE (Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason: 2 Jahre) hatten eine Studiendauer von über einem Jahr. In 24 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 27 eingeschlossenen Studien hatten 5 Studien mehr als 2 Behandlungsarme, die in die Bewertung einbezogen wurden. In insgesamt 22 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 10 Studien zum Vergleich mit Therapiealternativen zur Verfügung: jeweils 1 Studie zum Vergleich mit Formoterol (FOR258F2402) und Indacaterol (INHANCE), 2 Studien zum Vergleich mit Salmeterol / Fluticason sowie jeweils 3 Studien zum Vergleich mit Ipratropium und Salmeterol. Während bei den anderen verglichenen Substanzen alle zugelassenen

Dosierungen untersucht wurden, kam in den 3 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol nur die 100-µg-Dosierung von Salmeterol zum Einsatz, nicht aber die ebenfalls zugelassene doppelte Dosierung (siehe dazu auch Diskussionsabschnitt 6.2.2). Dies wurde für die Nutzenbewertung aber als vernachlässigbar angesehen, da die Dosierung von 200 µg einen geringen Stellenwert hat.

In 23 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.

In 11 Studien war der ausschließliche primäre Endpunkt der Studien die Einsekundenkapazität (FEV_1), in einer Studie die maximale exspiratorische 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 12 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.

In einer Untersuchung, der Studie INHANCE, kam ein adaptives Design zum Einsatz, nach einer 2-wöchigen Dosisfindungsphase wurde die Studie für die Teilnehmer der jeweils mit Formoterol 12 µg, Indacaterol 75 µg und Indacaterol 600 µg behandelten Studienarme beendet.

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 Asthma, die Festlegung des COPD-Schweregrades anhand des Quotienten aus der FEV_1 und dem FEV_1-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. Für die Studie INSPIRE lagen keine entsprechenden Informationen vor. Die Schwere der Erkrankung korrelierte in etwa mit der Erkrankungsdauer; so hatten ebenfalls die Patienten in der Studie 205.365 eine FEV_1 zu Studienbeginn von im Mittel 65 % vom Sollwert. In den übrigen Studien variierte die FEV_1 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 3 Langzeitstudien (UPLIFT, EXACTT, INSPIRE) 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, 205.365 und INSPIRE 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 (HandiHaler) vs. Placebo					
205.117	*RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch*	*49 Wochen*	*Gesamtzahl: 470* *Tiotropium 18 µg: 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 µg: 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 µg : 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 µg (+ 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
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, *unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

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]
205.256 (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 µg: N = 69 Placebo: N = 73	UK (1)	**Primär:** Entzündungsmarker im Sputum **Sekundäre:** Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse
205.365	*RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch*	*24 Wochen*	*Gesamtzahl: 457* *Tiotropium 18 µg: N = 238* *Placebo: N = 219*	*Belgien, Deutschland, Griechenland, Kanada, Niederlande, Portugal, Tschechien, Ukraine, UK, USA (59)*	**Primär:** *FEV_1* **Sekundäre:** *Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

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]
NVA237A2303 (GLOW 2)	*RCT, parallel, offen, multizentrisch*	*52 Wochen*	*Gesamtzahl: 1066* *Tiotropium 18µg: N = 268* *Placebo: N = 269* *NVA237 50 µg[b]: N = 529*	k. A.	**Primär:** *FEV_1* **Sekundäre:** *Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse*
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**					
Fang 2008	*RCT, parallel, offen, monozentrisch*	*1 Jahr*	Gesamtzahl: 161 Tiotropium 18 µg + Salmeterol 100 µg / Fluticason 500 µg: N = 40 Tiotropium 18 µg: N = 40 Salmeterol 100 µg / Fluticason 500 µg: N = 40 Unbehandelt: N = 41	China (1)	**Primär:** *keiner genannt* **Sekundäre:** *Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse*
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie					
205.235 (UPLIFT)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	4 Jahre	Gesamtzahl: 5993 Tiotropium 18 µg: 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 µg: 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*

(Fortsetzung)

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. Placebo					
205.254	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	48 Wochen	Gesamtzahl: 983 Tiotropium 5 µg: N = 332 Tiotropium 10 µg[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 µg: N = 338 Tiotropium 10 µg[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_1* **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

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo					
FOR258F2402	RCT, teilweise verblindet[c], parallel, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 847 Tiotropium 18 µg: N = 221 Formoterol 20 µg: N = 210 Tiotropium 18 µg / Formoterol 20 µg: 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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo					
CQAB149B2335s (INHANCE)	RCT, parallel, teilweise verblindet[c], multizentrisch, adaptives Design mit 2 Wochen Dosisfindung	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, *körperliche Belastbarkeit*, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo					
205.130	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 623 Tiotropium 18 µg: N = 209 Salmeterol 100 µg: 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, *Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen*, Lebensqualität, *körperliche Belastbarkeit*, unerwünschte Ereignisse
205.137	*RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch*	*24 Wochen*	*Gesamtzahl: 584* *Tiotropium 18 µg: N = 193* *Salmeterol 100 µg: 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 (HandiHaler) vs. Salmeterol					
205.389 (POET)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	1 Jahr	Gesamtzahl: 7384 Tiotropium 18 µg: N = 3711 Salmeterol 100 µg: N = 3673	25 Länder (725)	**Primär:** Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) **Sekundäre:** Exazerbationen (Zahl der Ereignisse), Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium					
205.126A	*RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch*	*1 Jahr*	*Gesamtzahl: 288* *Tiotropium 18 µg: N = 191* *Ipratropium 160 µg: N = 97*	*Niederlande (14)*	**Primär:** *FEV_1* **Sekundäre:** *Symptomatik, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

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]
205.126B	*RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch*	*1 Jahr*	*Gesamtzahl: 247* *Tiotropium 18 µg: N = 165* *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 = 101 Ipratropium[d]: N = 101	China (1)	**Primär:** keiner genannt **Sekundäre**: körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason					
SCO40036 (INSPIRE)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	2 Jahre	Gesamtzahl: 1323 Tiotropium 18 µg: N = 665 Salmeterol 100 µg / Flucatison 1000 µg: 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.

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.
FEV_1: Einsekundenkapazität (Forced expiratory volume in 1 second); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial); PEFR: maximale exspiratorische Atemflussrate (Peak expiratory flow rate); TDI: Transition Dyspnea Index; vs.: versus

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo		
205.117	*– COPD-Diagnose und folgende Bedingungen:* *• stabile Atemwegsobstruktion* *• $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts* *• $FEV_1 \leq 70$ % der FVC* *– Mindestalter 40 Jahre* *– mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre*	*– Asthma oder allergische Rhinitis oder Atopie* *– andere signifikante 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* *– regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber*
205.128	*– COPD-Diagnose und folgende Bedingungen:* *• stabile Atemwegsobstruktion* *• $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts* *• $FEV_1 \leq 70$ % der FVC* *– Mindestalter 40 Jahre* *– mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre*	*– Asthma oder allergische Rhinitis oder Atopie* *– andere signifikante 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* *– regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber*
205.214 (MISTRAL)	– COPD-Diagnose *nach der ERS [117]* und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • 30 % $\leq FEV_1 \leq$ 65 % des Sollwertes • $FEV_1 \leq 70$ % 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 die Studienergebnisse haben könnte – untere Atemwegsinfektion oder Exazerbation innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening *– Exazerbation in der Run-in-Phase* *– unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening* – regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien**
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	– COPD-Diagnose nach der ATS [118] und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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 die Studienergebnisse haben könnte – Atemwegsinfektion *innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Phase* – *unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide* – Herzinfarkt *innerhalb der letzten 6 Monate* – Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen *innerhalb der letzten 3 Jahre* – Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb des letzten Jahres
205.247	– COPD-Diagnose nach der ATS [118] und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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* – Atemwegsinfektion *innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Phase* – *unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide* – Herzinfarkt *innerhalb der letzten 6 Monate* – 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 der ATS [118] und folgende Bedingungen: • ≤ 20 % $FEV_1 \leq 70$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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* – Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen *oder während der Run-in-Periode* – *unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide* – Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate – behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb des letzten Jahres oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre – regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber – *Lungenrehabilitation innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening*

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien**
205.259 (SAFE)	– COPD-Diagnose *nach der ATS [118]* und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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 die Studienergebnisse haben könnte – untere Atemwegsinfektion oder COPD-Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase – unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide – Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate – behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung *während des vergangenen Jahres* *– Rehabilitation innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening*
205.266	– COPD-Diagnose *nach der ATS [118]* und folgende Bedingungen*:* • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % der FVC – Mindestalter 40 Jahre – mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre	– Asthma *– andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte* – *obere Atemwegsinfektion* oder COPD-Exazerbation während der letzten 30 Tage – unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide – Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate – *behandlungsbedürftige* Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres
205.270	– COPD-Diagnose *nach der ATS [119]* und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • ≤ 20 % $FEV_1 \leq 70$ % des Sollwerts – Mindestalter 40 Jahre – mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre	– Asthma*, allergische Rhinitis oder andere allergische Erkrankung* – andere signifikante Erkrankung als COPD*, die Einfluss auf das Studienergebnisse haben könnte* *– Atemwegsinfektion innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Periode* *– unregelmäßige oder höherdosierte 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* $PO_2 \leq 7{,}3$

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
205.365	*– COPD-Diagnose nach der GOLD [120] und folgende Bedingungen:* *• 50 % ≤ FEV_1 < 80 % des Sollwerts* *• FEV_1 ≤ 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 die 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 von 2 Jahren vor dem Screening* *– kardiale Rehabilitation innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening*
NVA237A2303 (GLOW 2)	*– COPD-Diagnose nach der GOLD [120] und folgende Bedingungen:* *• 30 % ≤ FEV_1 < 80 % des Sollwerts* *• FEV_1 ≤ 70 % der FVC* *– Alter ≥ 40 Jahre* *– mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre* *– Symptomscore ≥ 1 zwischen Screening und Randomisierung*	*– Asthma oder allergische Rhinitis mit instabiler Kortikosteroid- oder H_1-Antagonist-Behandlung* *– tiefe Atemwegsinfektion innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung* *– unregelmäßige Einnahme inhalativer oder intranasaler Glucocorticoide 1 Monat vor Randomisierung oder von H_1-Antagonisten 5 Tage vor Randomisierung* *– Herzinfarkt in der Vergangenheit* *– instabile ischämische Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz* *– regelmäßige Sauerstofftherapie >15 Std/Tag, oder Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor Screening oder in der Run-in-Phase*
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**		
Fang 2008	– COPD-Diagnose und folgende Bedingungen: • 25 % < FEV_1 ≤ 70 % des Sollwerts • FEV_1 < 70 % der FVC • Reversibilität der FEV_1 < 15 % des Sollwertes – Exazerbation innerhalb der letzten 3 Jahre	– andere Atemwegserkrankungen – Langzeit-Sauerstofftherapie – Glucocorticoideinnahme, oral oder inhalativ, hochdosiert

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie		
205.235 (UPLIFT)	– COPD-Diagnose nach der ATS [118] und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 70$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % der FVC – Mindestalter 40 Jahre – mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre	– Asthma – andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte – Atemwegsinfektion oder Exazerbation der COPD innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening *oder während der Run-in-Phase* *– unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide* *– Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate* *– Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen innerhalb des letzten Jahres* – Sauerstofftherapie mehr als 12 Stunden täglich
205.368 (EXACTT)	– COPD-Diagnose nach der ATS [118] und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • *$FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts bei Screening (postbronchodilatatorisch)* • *$FEV_1 \leq 60$ % des Sollwertes bei Studienbeginn (präbronchodilatatorisch)* • $FEV_1 \leq 70$ % 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 die Studienergebnisse haben könnte *–Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase* *– chronische unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide* *– Herzinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate* *– behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres* *– Lungen- oder kardiale Rehabilitation innerhalb von 13 Wochen vor dem Screening* *– Sauerstofftherapie*

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo		
205.254	– COPD-Diagnose *nach der ATS [118] und folgende Bedingungen:* • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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* – *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* – *regelmäßige Sauerstofftherapie > 1 Stunde tagsüber* – *Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening*
205.255	– *COPD-Diagnose nach der ATS [118] und folgende Bedingungen:* • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 60$ *% des Sollwerts* • $FEV_1 \leq 70$ *% 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* – *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* – *regelmäßige Sauerstofftherapie > 1 Stunde tagsüber* – *Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening*
205.372	– COPD-Diagnose *nach der ATS [118] und folgende Bedingungen:* • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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 höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide* – Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate – behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres – regelmäßige Sauerstofftherapie > 1 Stunde tagsüber – Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1205.14	*– COPD-Diagnose nach der ATS [118] und folgende Bedingungen:* *• stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 80$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % der FVC *– Mindestalter 40 Jahre* *– mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre*	*– 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* *– regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber* *– Lungenrehabilitation aktuell oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening*
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo		
FOR258F2402	– COPD-Diagnose nach der GOLD [121] und folgende Bedingungen: • $FEV_1 \leq 70$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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 die Studienergebnisse haben könnte – Atemwegsinfektion im Monat vor dem Screening *– unregelmäßige nasale oder inhalative Glucocorticoideinnahme innerhalb von 1 Monat vor Screening* – Krankenhausaufenthalt aufgrund einer akuten COPD-Exazerbation im Monat vor dem Screening
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Indacaterol vs. Placebo		
CQAB149B2335s (INHANCE)	– COPD-Diagnose nach der GOLD [120] und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • $30\ \% \leq FEV_1 \leq 80$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % der FVC – Mindestalter 40 Jahre – mindestens 20 Zigaretten-Packungsjahre	– Asthma – andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte – Krankenhausaufenthalt wegen COPD-Exazerbation während der letzten 6 Wochen vor dem Screening *oder während der Run-in-Phase* – Atemwegsinfektion innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening *oder während der Run-in-Periode* *– unregelmäßige nasale oder inhalative Glucocorticoideinnahme innerhalb von 1 Monat vor Screening* *– parenterale oder* orale Glucocorticoideinnahme *innerhalb von 1 Monat vor Screening* *– regelmäßige Sauerstofftherapie > 15 Stunden täglich*

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo		
205.130	– COPD-Diagnose *nach der ATS [119]* und folgende Bedingungen: • stabile Atemwegsobstruktion • $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % der FVC – Mindestalter 40 Jahre – mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre	– Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie – andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte – Atemwegsinfektion *innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode* *– unregelmäßige oder höherdosierte 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 der ATS [119] und folgende Bedingungen:* *• stabile Atemwegsobstruktion* *• $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwerts* *• $FEV_1 \leq 70$ % der FVC* *– Mindestalter 40 Jahre* *– mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre*	*– Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie* *– andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte* *– Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode* *– unregelmäßige oder höherdosierte 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*
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol		
205.389 (POET)	– COPD-Diagnose und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 70$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % 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 die Studienergebnisse haben könnte – unregelmäßige oder höherdosierte systemische Glucocorticoidtherapie – Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres – behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres – schwere kardiovaskuläre Erkrankung

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium		
205.126A	*– COPD-Diagnose und folgende Bedingungen:* *• stabile Atemwegsobstruktion* *• $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts* *• $FEV_1 \leq 70$ % der FVC* *– Mindestalter 40 Jahre* *– mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre*	*– Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie* *– andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte* *– Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode* *– unregelmäßige oder höherdosierte 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* *• $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwerts* *• $FEV_1 \leq 70$ % der FVC* *– Mindestalter 40 Jahre* *– mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre*	*– Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie* *– andere signifikante Erkrankung als COPD, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte* *– Atemwegsinfektion innerhalb der vergangenen 6 Wochen oder während der Run-in-Periode* *– unregelmäßige oder höherdosierte Einnahme oraler Glucocorticoide* *– Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres* *– behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre* *– regelmäßige Sauerstofftherapie*
Jia 2008	– COPD-Diagnose nach [122] In [122] finden sich folgende Bedingungen: • $FEV_1 \leq 70$ % der FVC • Historie von Belastung durch Noxen wie Rauche und Feinstaube	In [122] findet sich folgende Bedingung: – Ausschluss von Asthma durch Prüfung der Reversibilität der Bronchokonstriktion
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason		
SCO40036 (INSPIRE)	– COPD-Diagnose nach der GOLD [121] und folgende Bedingungen: • *stabile Atemwegsobstruktion* • $FEV_1 \leq 50$ % des Sollwerts • $FEV_1 \leq 70$ % der FVC • Reversibilität der $FEV_1 \leq 10$ % 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 von 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run–in–Phase – regelmäßige Sauerstofftherapie ≥ 12 Stunden *mit $PO_2 \leq 7{,}3$*

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

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; FEV_1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; GOLD: Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease; LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SVC: exspiratorische 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)

(Fortsetzung)

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)*
NVA237A2303 (GLOW 2)								
Tiotropium	*267*	*64 (8,3)*	*99 (37)*	*50,2 (27,7)*	*7,5 (6,6)*	*50,3 (10,4)*[i]	*49,2 (13,9)*[h]	*62 (23,1)*
Placebo	*268*	*64 (9,1)*	*95 (35)*	*48,0 (23,9)*	*7,4 (6,6)*	*50,8 (10,5)*[i]	*49,9 (13,9)*[h]	*76 (28,3)*
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**								
Fang 2008								
Tiotropium + Sal / Flu	40	61 (5)	11 (28)[f]	n. g.	n. g.	41,0 (11,7)[i]	n. g.	7 (17,5)[f]
Tiotropium	40	63 (7)	12 (30)[f]	n. g.	n. g.	40,5 (12,7)[i]	n. g.	8 (20,0)[f]
Salmeterol / Fluticason	40	62 (7)	9 (23)[f]	n. g.	n. g.	39,7 (12,2)[i]	n. g.	8 (20,0)[f]
Unbehandelt	41	63 (6)	11 (27)[f]	n. g.	n. g.	40,2 (10,3)[i]	n. g.	12 (29,3)[f]
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudien								
205.235 (UPLIFT)								
Tiotropium	2986	65 (8,4)	735 (25)	49 (28,0)	9,9 (7,6)	47,7 (12,7)[h]	43,6 (10,8)[h]	1099 (36,8)
Placebo	3006	65 (8,5)	784 (26)	48,4 (27,9)	9,7 (7,4)	47,4 (12,6)[h]	43,3 (10,7)[h]	1358 (45,2)

(Fortsetzung)

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 (%)**
205.368 (EXACTT)								
Tiotropium	*260*	*65 (8,2)*	*61 (24)*	*52,2 (29,0)*	*8,7 (6,3)*	*38,3 (10,9)*	*45,2 (11,0)*	*66 (25,4)*
Placebo	*259*	*65 (8,5)*	*57 (22)*	*51,0 (26,3)*	*8,8 (7,0)*	*38,3 (11,5)*	*45,6 (10,8)*	*96 (37,1)*
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo								
205.254								
Tiotropium	*332*	*65 (8,2)*	*89 (27)*	*46,8 (28,6)*	*8,6 (6,5)*	*44,6 (12,7)*[h]	*43,9 (11,0)*[h]	*55 (16,6)*
Placebo	*319*	*65 (8,9)*	*67 (21)*	*45,8 (25,4)*	*9,9 (8,1)*	*44,1 (12,7)*[h]	*44,0 (11,3)*[h]	*91 (28,5)*
205.255								
Tiotropium	*338*	*64 (8,9)*	*90 (27)*	*47,4 (25,1)*	*8,1 (6,4)*	*46,6 (12,9)*[h]	*44,4 (11,3)*[h]	*60 (17,8)*
Placebo	*334*	*66 (8,4)*	*99 (30)*	*49,3 (26,7)*	*9,0 (6,8)*	*46,2 (13,1)*[h]	*43,6 (11,4)*[h]	*114 (34,1)*
205.372								
Tiotropium	1989	65 (9,1)	*428* (22)	46,0 (26,1)	8,3 (7,0)	45,2 (13,5)[h]	48,5 (11,3)[h]	318 (16,0)
Placebo	2002	65 (9,0)	*452* (23)	45,0 (26,5)	8,1 (6,5)	45,4 (13,6)[h]	47,9 (11,3)[h]	373 (18,6)
1205.14								
Tiotropium	*427*	*64 (8,7)*	*146 (34)*	*47,3 (24,9)*	*8,4 (6,5)*	*48,6 (14,3)*[h]	*47,5 (11,1)*[h]	*37 (8,7)*
Placebo	*429*	*64 (8,6)*	*155 (36)*	*46,4 (22,0)*	*8,6 (6,6)*	*49,1 (14,8)*[h]	*48,4 (11,5)*[h]	*64 (14,9)*
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol 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	210	62 (8,8)	51 (24)	35,4 (18,0)	7,0 (6,0)	51,6 (10,6)[i]	54,6 (10,2)	25 (11,9)
Placebo	209	63 (8,6)	47 (23)	40,1 (22,8)	6,7 (6,1)	51,1 (11,0)[i]	53,5 (10,0)	30 (14,4)

(Fortsetzung)

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. Indacaterol 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. Salmeterol 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. Salmeterol								
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)

(Fortsetzung)

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. Ipratropium								
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.
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason								
SCO40036 (INSPIRE)								
Tiotropium	665	65 (8,3)	109 (16)	39,5 (*23,8*)	n. g.	39,4 (*8,9*)[h]	*47,8 (11,2)*	279 (42,0)
Salmeterol / Fluticason	658	64 (8,3)	125 (19)	41,3 (*24,5*)	n. g.	39,1 (*8,2*)[h]	*48,1 (11,7)*	232 (35,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

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.

FEV_1: 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 3 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). In der Studie INSPIRE wurde etwa die Hälfte der Patienten vor Studienbeginn mit inhalativen Glucocorticoiden (ICS) behandelt. In der Run-in-Phase der Studie erhielten alle Patienten systemische Glucocorticoide. Während die Patienten in der Tiotropiumgruppe jegliche Behandlung mit Glucocorticoiden absetzen mussten, erhielten die Patienten in der Salmeterol-Fluticasongruppe verblindet erneut ein ICS. Durch das Absetzen der ICS-Therapie wurden die Patienten in der Tiotropiumgruppe möglicherweise systematisch benachteiligt, was Auswirkungen auf alle untersuchten Endpunkt haben kann. Aus diesem Grund wurde für die Studie INSPIRE endpunktübergeifend ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
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
NVA237A2303 (GLOW 2)	ja	ja	nein[a]	nein[a]	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**							
Fang 2008	unklar	unklar	nein[b]	nein[b]	unklar[c]	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie							
205.235 (UPLIFT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.368 (EXACTT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
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[d]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo							
FOR258F2402	ja	ja	nein[e]	nein[e]	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo							
CQAB149B2335s (INHANCE)	ja	ja	nein[a]	nein[a]	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo							
205.130	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.137	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol							
205.389 (POET)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium							
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[c]	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason							
SCO40036 (INSPIRE)	ja[g]	ja	unklar[h]	unklar[h]	ja	nein[i]	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

a: Tiotropiumarm unverblindet. b: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung. c: Keine primären Endpunkte genannt. d: Keine genauen Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz. e: 2 der 4 Arme erhielten unverblindet Tiotropium. f: Medikamente wurden unverblindet verabreicht. g: Im Studienbericht fanden sich keine genauen Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz. Gemäß den Angaben in der Publikation Wedzicha 2008 wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt. h: 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. i: Vor Studienbeginn wurde ca. die Hälfte der Patienten mit ICS behandelt. In der Run-in-Phase der Studie erhielten alle Patienten systemische Glucocorticoide. Während die Patienten in der Tiotropiumgruppe jegliche Behandlung mit Glucocorticoiden absetzen mussten, erhielten die Patienten in der Salmeterol-Fluticasongruppe erneut ein inhalatives Glucocorticoid. Dadurch war die Tiotropiumgruppe möglicherweise systematisch benachteiligt.

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.

Tabelle 16: Matrix der berichteten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

Studie	COPD-Symptome		Exazerbationen			gesundheitsbezogene Lebensqualität			körperliche Belastbarkeit		kardiovaskuläre Mortalität & Morbidität	COPD-Letalität	Gesamtmortalität	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
	Einzelsymptome	TDI	Häufigkeit von Exazerbationen	Arztbesuche wegen Exazerba-tionen	Kranken-hausaufenthalte wegen Exazerba-tionen	SGRQ	SF-36	EQ-5D	Leistungstests	Einschränkung der Arbeitsfähigkeit/ täglicher Aktivitä-ten				
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo														
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			●		●				●	●			●	●
NVA237A2303 (GLOW 2)	●	●	●	●	●	●				●			●	●

(Fortsetzung)

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

Studie	COPD-Symptome		Exazerbationen			gesundheitsbezogene Lebensqualität			körperliche Belastbarkeit		kardiovaskuläre Mortalität & Morbidität	COPD-Letalität	Gesamtmortalität	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
	Einzelsymptome	TDI	Häufigkeit von Exazerbationen	Arztbesuche wegen Exazerba-tionen	Kranken-hausaufenthalte wegen Exazerba-tionen	SGRQ	SF-36	EQ-5D	Leistungstests	Einschränkung der Arbeitsfähigkeit/ täglicher Aktivitä-ten				
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason														
Fang 2008			●			●							[●]	[●]
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo, Langzeitstudie														
205.235 (UPLIFT)			●		●	●[a,c]						●	●	●
205.368 (EXACTT)			●		●	●[a]			●				●	●
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo														
205.254	●	●[a]	●[d]	●[d]	●[d]	●[a]							●	●
205.255	●	●[a]	●[d]	●[d]	●[d]	●[a]							●	●
205.372			●		●	●[a]					●	●	●	●
1205.14		●[a]	●			●[a]	●						●	●
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo														
FOR258F2402	●		●		●	●			●	●		●	●	●
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo														
CQAB149B2335s (INHANCE)	●	●[a]	●		●	●[a]		●	●	●			●	●
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo														
205.130	●	●[a]	●		●	●[a]			●	●			●	●

(Fortsetzung)

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

Studie	COPD-Symptome		Exazerbationen			gesundheitsbezogene Lebensqualität			körperliche Belastbarkeit		kardiovaskuläre Mortalität & Morbidität	COPD-Letalität	Gesamtmortalität	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
	Einzelsymptome	TDI	Häufigkeit von Exazerbationen	Arztbesuche wegen Exazerba-tionen	Kranken-hausaufenthalte wegen Exazerba-tionen	SGRQ	SF-36	EQ-5D	Leistungstests	Einschränkung der Arbeitsfähigkeit/ täglicher Aktivitä-ten				
205.137	●	●[a]	●		●	●[a]			●	●			●	●
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol														
205.389 (POET)			●	●	●						●	●	●	●[b]
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium														
205.126A		●[a]	●		●	●	●			●			●	●
205.126B		●[a]	●		●	●	●			[●]			●	●
Jia 2008									●				[●]	[●]
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason														
SCO40036 (INSPIRE)		[●]	●	●	●	●[e]				●			●	●

[]: keine (verwertbaren) Daten.
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.
e: nur verwertbare Daten zu Respondern vorhanden.
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form 36; TDI: Transition Dyspnea Index; vs.: versus

Zusammenfassende Bewertung der langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika als Wirkstoffklasse

Insgesamt lagen 5 Studien zum Vergleich von Tiotropium mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA), nämlich Salmeterol, Indacaterol oder Formaterol, vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese 3 Substanzen zusammenfassend als Wirkstoffklasse betrachtet und die entsprechenden Studien gemeinsam bewertet. Eine Prüfung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien ergab keine Evidenz dafür, dass grundsätzliche substanzspezifische Unterschiede hinsichtlich des Nutzens von Formoterol, Indacaterol und Salmeterol gegenüber Tiotropium vorliegen und eine gemeinsame Bewertung der LABA nicht gerechtfertigt ist (siehe Abschnitt 6.3.6).

Bei Hinweisen auf unterschiedliche Effekte durch die verschiedenen Wirkstoffe aus der Wirkstoffklasse der LABA (z. B. durch eine bedeutsame Heterogenität in einer Meta-Analyse) erfolgte eine separate Analyse nach den einzelnen Wirkstoffen. Bei der Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität wurden Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirkstoffklasse gezogen.

In der Studie INHANCE wurde Tiotropium mit 2 verschiedenen Dosierungen von Indacaterol verglichen (150 µg und 300 µg). Soweit möglich, wurden die Ergebnisse der beiden Indacaterol-Studienarme ebenfalls gemeinsam betrachtet. Damit die Patienten im Tiotropiumarm nicht doppelt in die Auswertung eingingen, wurde dieser Studienarm in den entsprechenden Analysen aufgeteilt.

Prüfung von Faktoren zur Erklärung von Heterogenität in Meta-Analysen

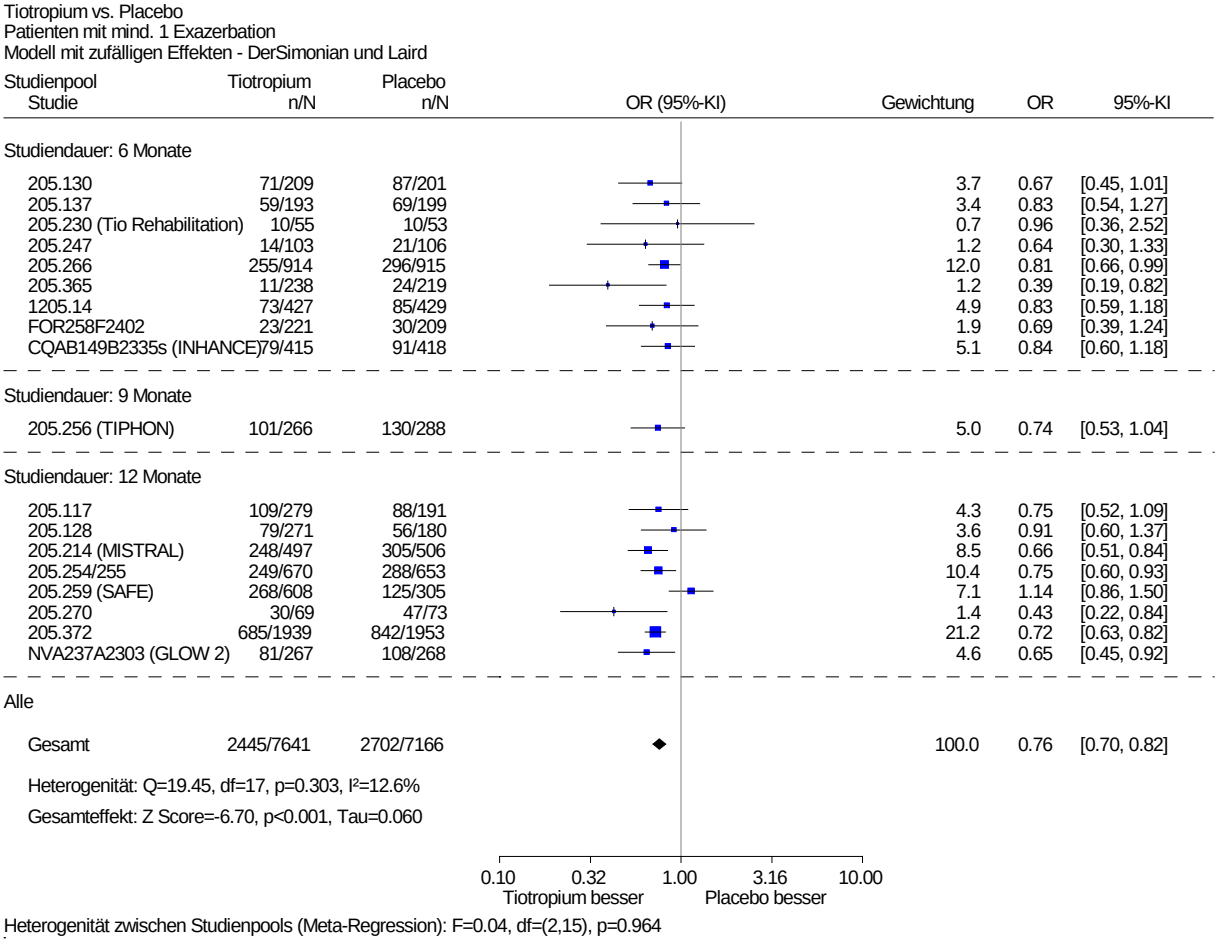
Im Falle einer bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studien in einer Meta-Analyse wurde zunächst durch die visuelle Bewertung des Forest Plots und ggf. durch Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen überprüft, ob diese durch methodische Faktoren oder in den Studien ggf. unterschiedliche Patientencharakteristika 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 ($p = 0{,}964$ aus dem Interaktionstest zwischen Studiendauer und Behandlung aus der Meta-Regression), 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.



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

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

5.3.1 COPD-Symptome

5.3.1.1 COPD-Einzelsymptome

Insgesamt 12 der 27 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 70 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. In der Studie NVA237A2303 wurden die Einzelsymptome Husten, Giemen, Sputummenge und Kurzatmigkeit erhoben. Verglichen wurde in 10 der 12 Studien jeweils der mittlere Wert zu Studienende. In der Studie NVA237A2303 und der Studie INHANCE wurde jeweils der Mittelwert über alle Werte im Studienverlauf gebildet und als Änderung im Vergleich zum Studienbeginn ausgewertet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bezogen auf den Endpunkt COPD-Einzelsymptome ist Tabelle 17 zu entnehmen. Für 9 der 12 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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[c]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo						
205.254	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
205.255	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[d]	nein[b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[c]	nein[b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: COPD-Einzelsymptomscores (Fortsetzung)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
205.137	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 Prozentpunkte.
b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.
c: Tiotropiumarm unverblindet.
d: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.

Die Ergebnisse zu den COPD-Einzelsymptomen finden sich in Tabelle 18. Höhere Werte des Scores bedeuten eine stärkere Symptomatik (siehe Tabelle 70 in Anhang F). Negative Effektschätzer bedeuten folglich bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

In 11 der 12 Studien erfolgte die Erhebung der Symptomatik am Abend, in der Studie FOR258F2404 am Morgen für die letzten 24 Stunden. In der Studie NVA237A2303 wurden die Symptome sowohl am Morgen als auch am Abend erhoben, wobei der schlechtere von beiden Werten als Wert für den gesamten Tag in die Auswertung einging. In 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 421 in Anhang E) jedoch nur unwesentlich von den am Abend erhobenen Werten unterschieden, 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 (HandiHaler) 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)[c]; 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)*		

(Fortsetzung)

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**
205.128					
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)*		

(Fortsetzung)

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 Rehabilitation 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)*		

(Fortsetzung)

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**
205.247					
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)*		

(Fortsetzung)

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**
205.259 (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)*		

(Fortsetzung)

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**
NVA237A2303 (GLOW 2)					
Giemen					
Tiotropium	*263*	*1,32 (0,69)*	*0,85 [d](0,64)[e]*	*-0,17 [-0,24; -0,10][f]; < 0,001*	
Placebo	*263*	*1,20 (0,68)*	*0,92[d] (0,64)[e]*		
Husten					
Tiotropium	*263*	*1,35 (0,64)*	*0,95[d] (0,61)[e]*	*-0,05 [-0,12; 0,02][f]; 0,153*	
Placebo	*263*	*1,35 (0,59)*	*0,99[d] (0,58)[e]*		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	*263*	*1,62 (0,66)*	*1,29[d] (0,76)[e]*	*-0,06 [-0,15; 0,03][f]; 0,206*	
Placebo	*263*	*1,52 (0,69)*	*1,27[d] (0,74)[e]*		
Sputummenge					
Tiotropium	*263*	*1,23 (0,77)*	*0,94[d] (0,70)[e]*	*-0,08 [-0,15; -0,00][f]; 0,039*	
Placebo	*263*	*1,24 (0,73)*	*1,02[d] (0,75)[e]*		

(Fortsetzung)

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 (Respimat) vs. Placebo					
205.254					
Giemen					
Tiotropium	*326*	n. g.	*0,67 (0,04)*	*-0,24[g] (0,05)[c]; < 0,001*	
Placebo	*295*	n. g.	*0,91 (0,04)*		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	*326*	n. g.	*1,35 (0,04)*	*-0,16[g] (0,05)[c]; 0,003*	
Placebo	*295*	n. g.	*1,51 (0,04)*		
Husten					
Tiotropium	*326*	n. g.	*1,05 (0,04)*	*-0,16[g] (0,06)[c]; 0,004*	
Placebo	*295*	n. g.	*1,21 (0,04)*		
Brustenge					
Tiotropium	*326*	n. g.	*0,61 (0,04)*	*-0,16[g] (0,05)[c]; 0,001*	
Placebo	*295*	n. g.	*0,78 (0,04)*		

(Fortsetzung)

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[g] (0,05)[c]; < 0,001*	
Placebo	*304*	n. g.	*0,85 (0,04)*		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	*325*	n. g.	*1,42 (0,04)*	*-0,19[g] (0,05)[c]; < 0,001*	
Placebo	*304*	n. g.	*1,61 (0,04)*		
Husten					
Tiotropium	*325*	n. g.	*0,96 (0,04)*	*-0,10[g] (0,06)[c]; 0, 077*	
Placebo	*304*	n. g.	*1,06 (0,04)*		
Brustenge					
Tiotropium	*325*	n. g.	*0,51 (0,04)*	*-0,13[g] (0,05)[c]; 0,011*	
Placebo	*304*	n. g.	*0,64 (0,04)*		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo					
FOR258F2402					
Total Score[h]					
Tiotropium	*194*	*5,40 (2,58)*	*4,40 (2,59)[e]*	n. g.; *p = 0,108*	vs. For n. g.; *p = 0,766*
Tio / For	*186*	*5,29 (2,34)*	*4,61 (2,81)[e]*	vs. For n. g.; *p = 0,749*	
Formoterol	*184*	*5,31 (2,60)*	*4,52 (2,88)[e]*		
Placebo	*179*	*5,32 (2,55)*	*4,90 (2,85)[e]*		

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo					
CQAB149B2335S (INHANCE) – Tagesscore					
Giemen					
Tiotropium	*385*	*0,89 (0,64)*	*0,76*[d] *(0,63)*[e]	n. g.	
Ind 150 µg	*385*	*0,85 (0,69)*	*0,70*[d] *(0,64)*[e]		n. g.; p = 0,190[i]
Ind 300 µg	*381*	*0,85 (0,65)*	*0,70*[d] *(0,60)*[e]		n. g.; p = 0,178[i]
Placebo	*357*	*0,81 (0,66)*	*0,79*[d] *(0,65)*[e]		
Kurzatmigkeit					
Tiotropium	*385*	*1,24 (0,72)*	*1,18*[d] *(0,72)*[e]	n. g.	
Ind 150 µg	*385*	*1,20 (0,70)*	*1,11*[d] *(0,71)*[e]		n. g.; p = 0,175[i]
Ind 300 µg	*381*	*1,20 (0,67)*	*1,09*[d] *(0,67)*[e]		n. g.; p = 0,074[i]
Placebo	*357*	*1,22 (0,68)*	*1,27*[d] *(0,73)*[e]		
Husten					
Tiotropium	*385*	*0,98 (0,64)*	*0,89*[d] *(0,57)*[e]	n. g.	
Ind 150 µg	*385*	*1,00 (0,64)*	*0,84*[d] *(0,59)*[e]		n. g.; p = 0,232[i]
Ind 300 µg	*381*	*0,98 (0,59)*	*0,86*[d] *(0,56)*[e]		n. g.; p = 0,463[i]
Placebo	*357*	*1,06 (0,62)*	*0,94*[d] *(0,58)*[e]		

(Fortsetzung)

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 (INHANCE) – Tagesscore					
Sputummenge					
Tiotropium	*385*	*1,03 (0,80)*	*0,98[d] (0,76)[e]*	n. g.; p = 0,719[j]	
Ind 150 µg	*385*	*1,01 (0,80)*	*0,96[d] (0,76)[e]*		n. g.; p = 0,715[i]
Ind 300 µg	*381*	*0,99 (0,77)*	*0,97[d] (0,74)[e]*		n. g.; p = 0,854[i]
Placebo	*357*	*1,01 (0,76)*	*1,0[d] (0,75)[e]*		
Tiotropium (HandiHaler) 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)*		

(Fortsetzung)

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**
205.130					
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)*		

(Fortsetzung)

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: Mittelwert über Gesamtstudiendauer.
e: Standardabweichung.
f: Differenz der Änderungen im Studienverlauf im Vergleich zum Studienanfang, adjustiert nach Zentrum, Baselinewert, ICS-Einnahme, FEV_1 Reversibilität, Region und Raucherstatus bei Studienbeginn.
g: Adjustiert nach Zentrum, Baseline und Raucherstatus bei Studienbeginn.
h: Definiert als Summe einzelner Komponenten (symptoms; breathlessness, cough, wheeze, amount of sputum, and color of sputum).
i: 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 12 der 21 placebokontrollierten Studien erhoben, in 1 davon aber nur als Summenscore berichtet.

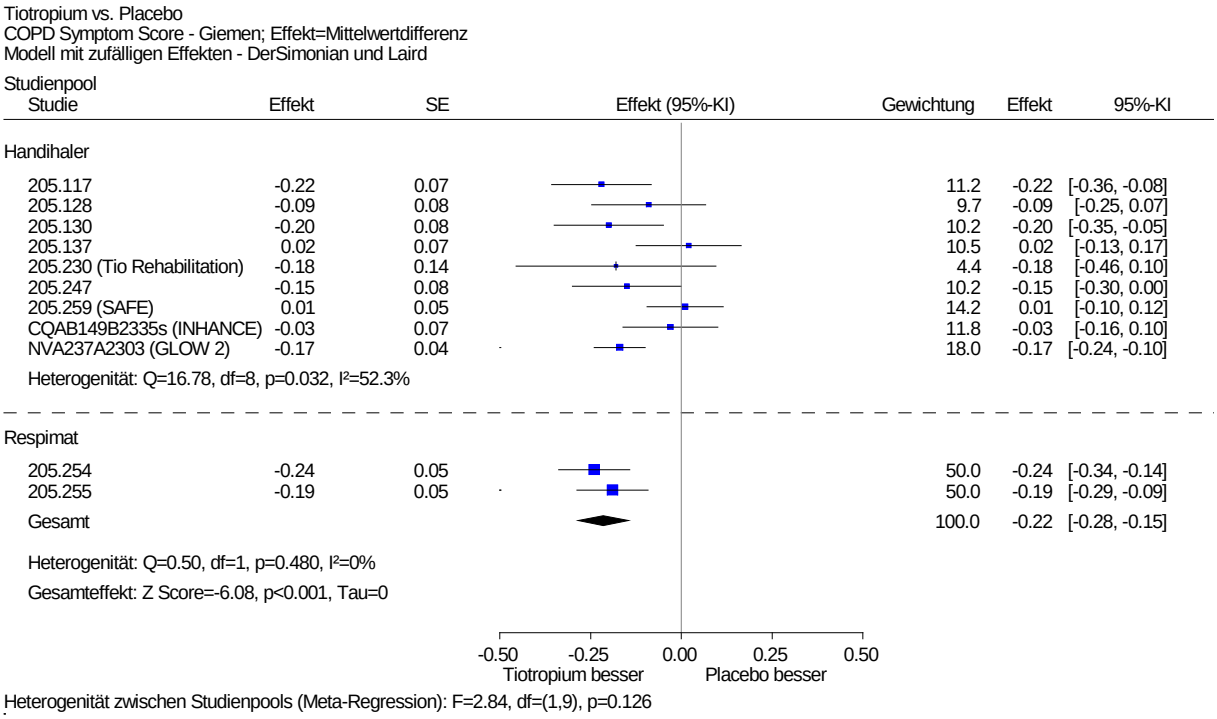
COPD-Symptomscore Giemen

Abbildung 4 zeigt die Meta-Analyse der 11 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 9 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.

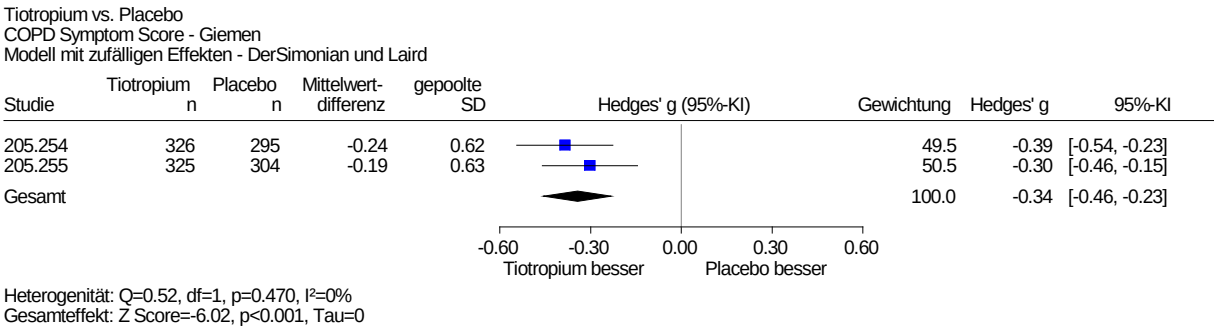
In der Meta-Analyse der 2 Studien, die mit dem Respimat durchgeführt wurden, lag im Gegensatz zur Analyse der Studien, in denen der HandiHaler eingesetzt wurde, keine bedeutsame Heterogenität vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Hierbei stellte sich 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 vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt sicher ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich bei Applikation des Tiotropium mit dem Respimat aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials beider Studien ein Hinweis auf einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Giemen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Giemen, beschränkt auf die Applikation mit dem Respimat.



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

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



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

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

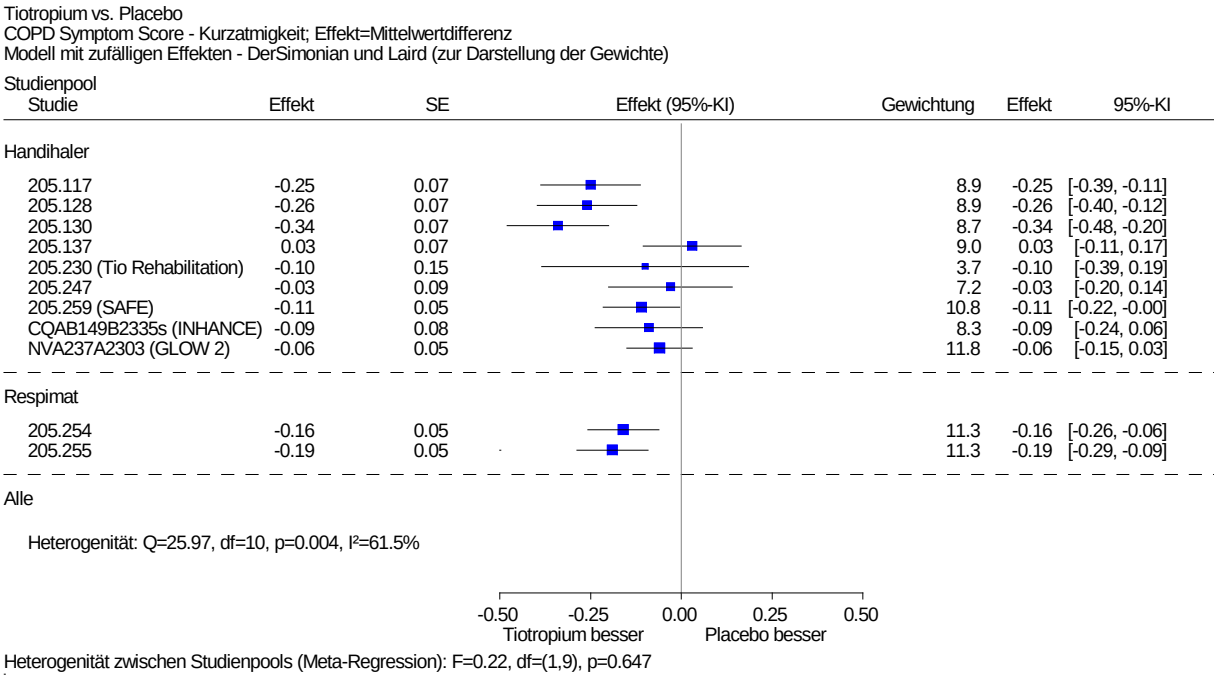
COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit

Abbildung 6 zeigt die Meta-Analyse der 11 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 niedrigem Verzerrungspotenzial (205.117, 205.137, 205.259), durchgeführt, die sich aber ebenfalls als heterogen erwies (p < 0,2, siehe Anhang E, Abbildung 94). 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.

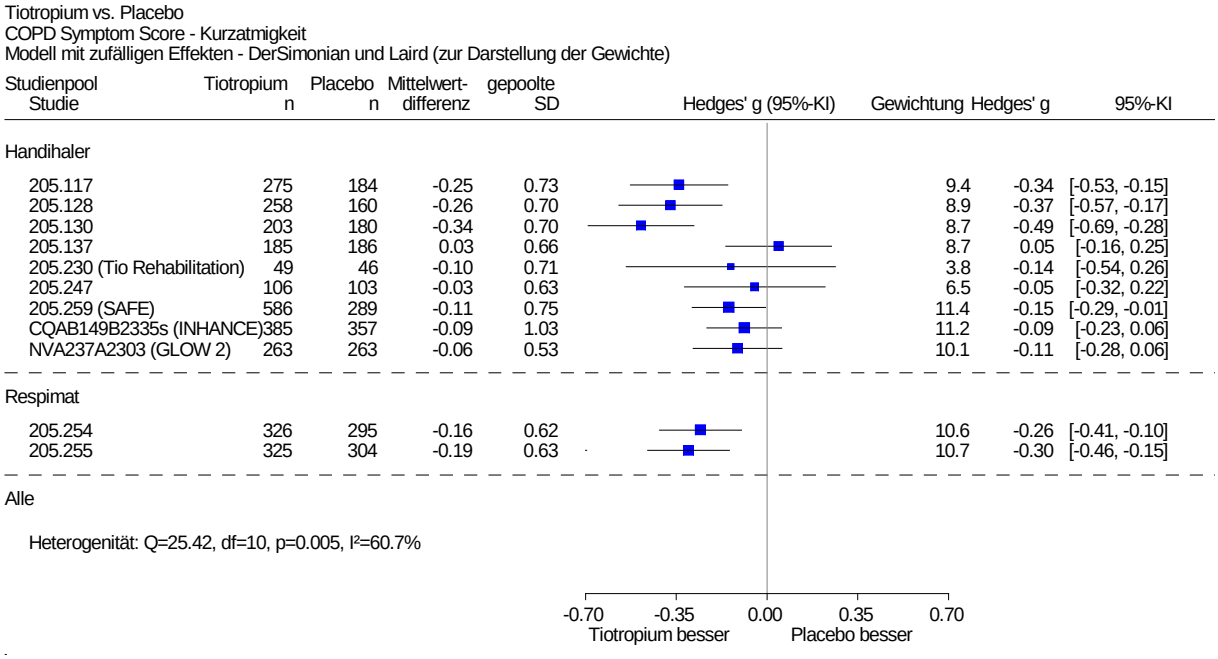
Es zeigten jedoch 10 der 11 Studien eine Ergebnisrichtung zugunsten von Tiotropium (Gesamtgewicht dieser Studien > 80 %) und bei 6 der 11 Studien war dieser Unterschied statistisch signifikant (Gesamtgewicht dieser Studien > 50 %). Daher war ein Effekt zugunsten von Tiotropium erkennbar. Hierbei stellte 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.



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

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)

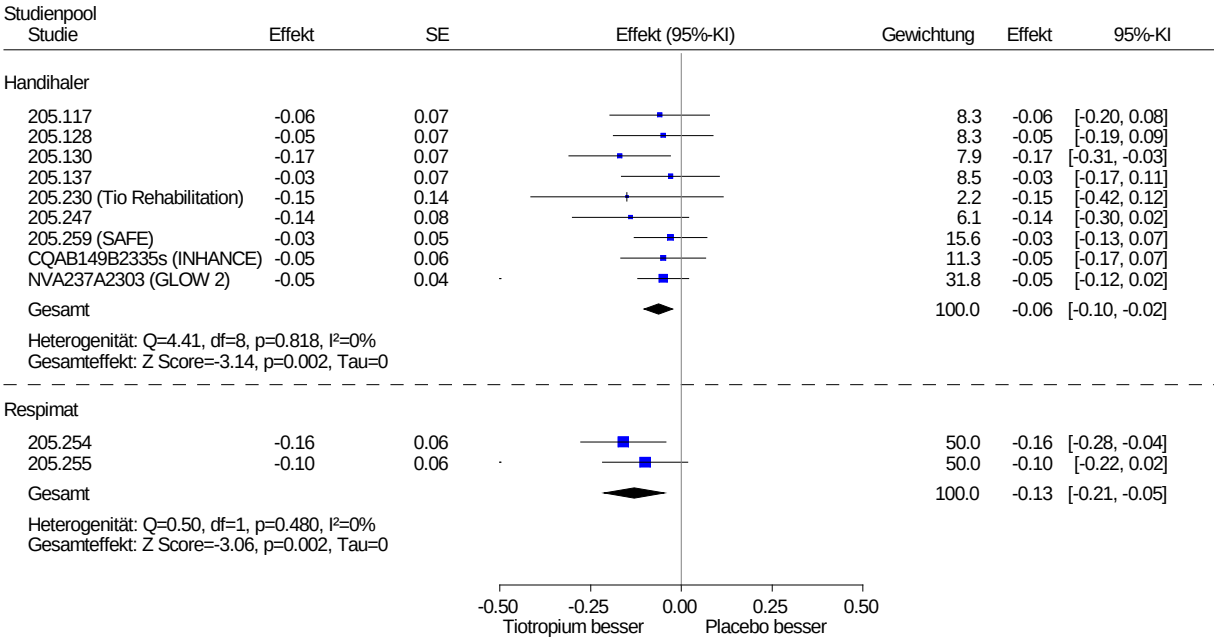
COPD-Symptomscore Husten

Abbildung 8 zeigt die Meta-Analyse der 11 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 9 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 von 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.

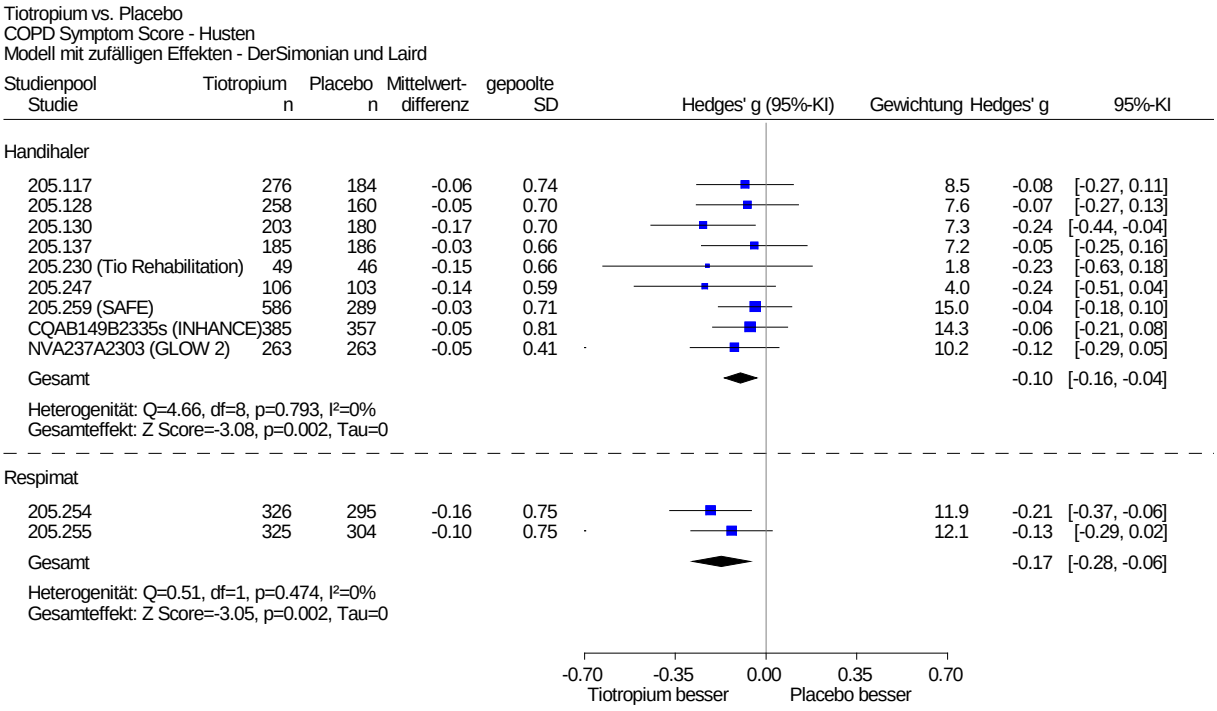
Tiotropium vs. Placebo
COPD Symptom Score - Husten; Effekt=Mittelwertdifferenz
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Studienpools (Meta-Regression): F=2.02, df=(1,9), p=0.189

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

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



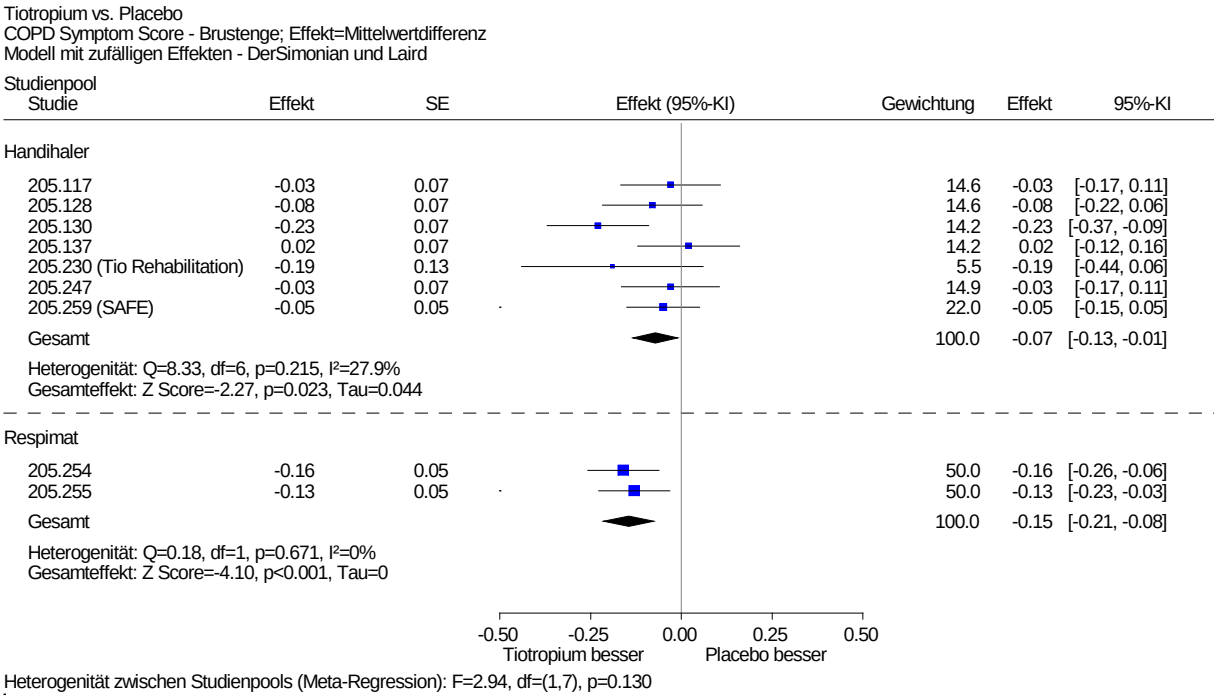
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

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

COPD-Symptomscore Brustenge

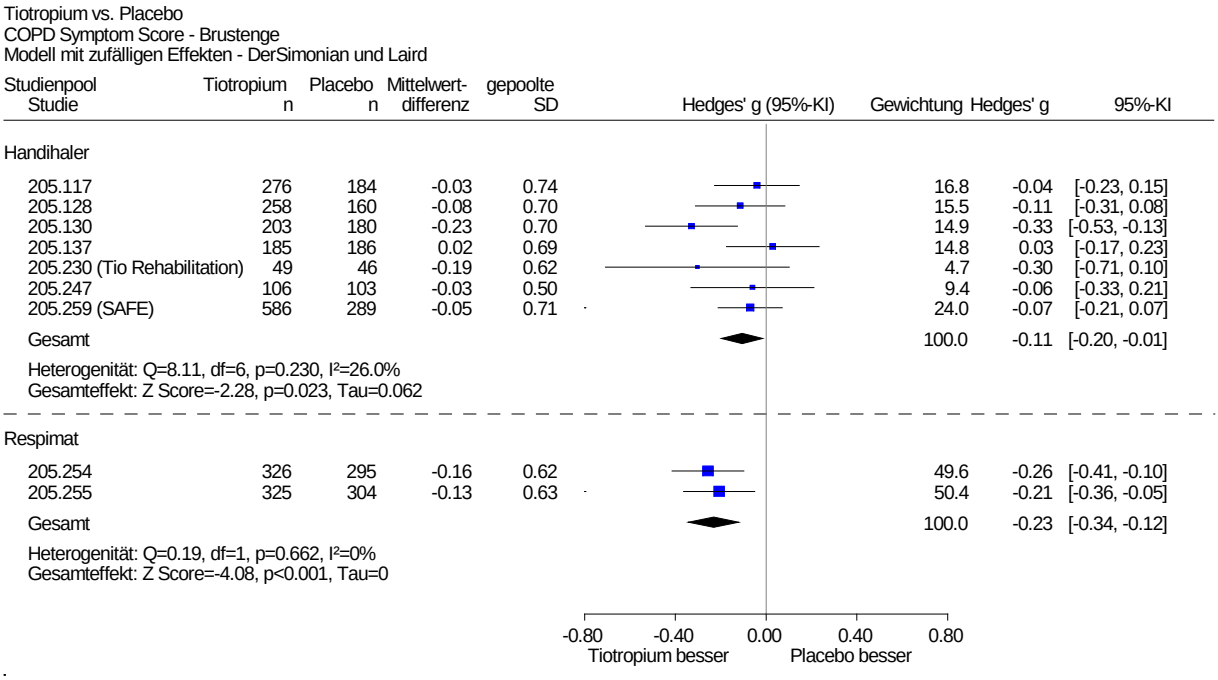
Abbildung 10 zeigt die Meta-Analyse der 9 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum COPD-Symptomscore Brustenge. Da der Interaktionstest aus der Metaregression einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte ($p < 0,2$), wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet.

Sowohl in der Meta-Analyse der 7 Studien, die mit dem HandiHaler durchgeführt wurden, als auch in der Meta-Analyse der 2 Studien, die mit dem Respimat durchgeführt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tiotropium. Hierbei stellte sich jeweils 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 11). In beiden Fällen lag das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich zusammenfassend kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Brustenge.



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

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

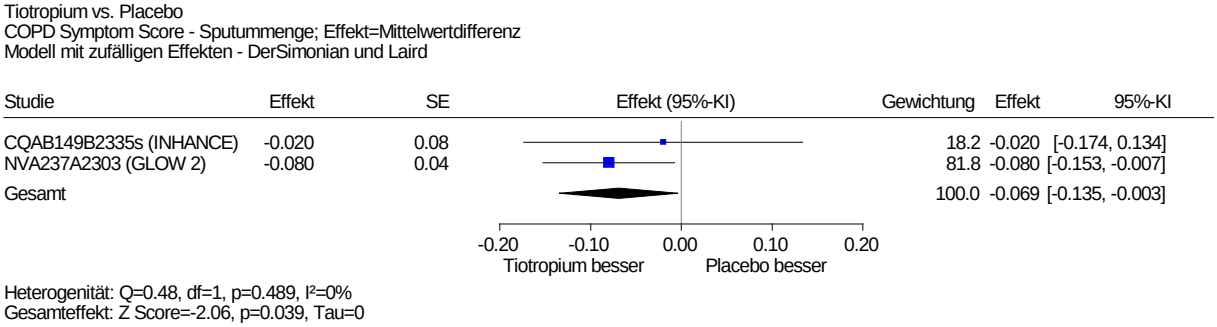


KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 11: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)

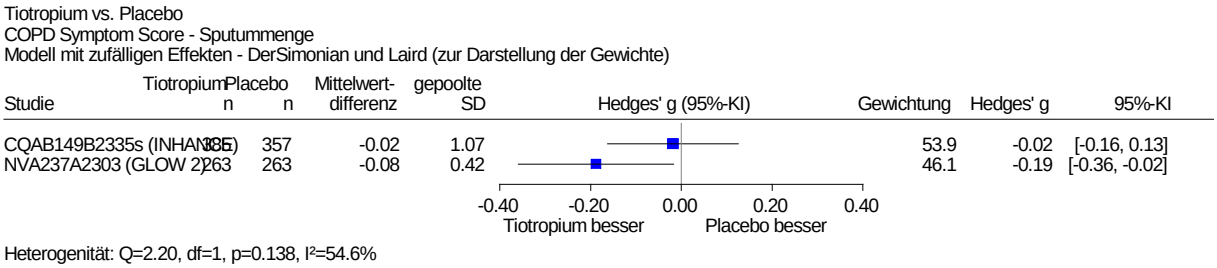
COPD-Symptomscore Sputummenge

Abbildung 12 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum COPD-Symptomscore Sputummenge. In beiden Studien wurde der HandiHaler als Inhalator angewendet. In der Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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 13). In dieser Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Für keine der beiden Einzelstudien lag das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich zusammenfassend kein Beleg für einen relevanten Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Symptoms Sputummenge.



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

Abbildung 12: COPD-Symptomscore Sputummenge: Tiotropium vs. Placebo



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

Abbildung 13: COPD-Symptomscore Sputummenge: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)

COPD-Symptomsummenscore

In der Studie FOR258F2402 wurde lediglich der Summenscore der Symptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten, Sputummenge und -farbe berichtet. Hinsichtlich dieses Endpunktes

zeigte sich in der Studie 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

Lediglich beim Symptom Giemen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium bei der Anwendung mit dem Respimat, bei dem ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden konnte. Dies ergibt anhand der in den Studien erhobenen COPD-Einzelsymptomscores zunächst einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des COPD-Symptoms Giemen, beschränkt auf die Anwendung mit dem Respimat.

Tiotropium / LABA vs. LABA: 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 Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. eine 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 einem LABA gegeben wird, hinsichtlich der COPD-Symptome.

Tiotropium vs. LABA: COPD-Einzelsymptomscores

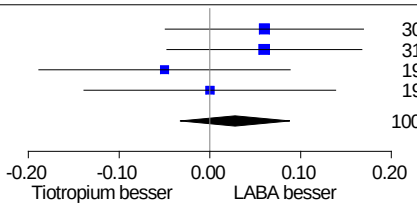
COPD-Einzelsymptome wurden in 4 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. LABA erhoben (Tiotropium vs. Formoterol: 1 Studie; Tiotropium vs. Indacaterol: 1 Studie; Tiotropium vs. Salmeterol: 2 Studien). In der Studie INHANCE wurden 2 Dosierungen von Indacaterol untersucht. In 1 Studie davon wurden die Symptome nur als Summenscore berichtet.

COPD-Symptomscore Giemen

Abbildung 14 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum COPD-Symptomscore Giemen. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Symptoms Giemen.

Tiotropium vs. LABA
COPD Symptom Score - Giemen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	193	0.76	0.63	385	0.70	0.64	30.6	0.06	[-0.05, 0.17]
INHANCE (300 µg)	192	0.76	0.63	381	0.70	0.60	31.5	0.06	[-0.05, 0.17]
205.130	203	0.77	0.71	204	0.82	0.71	19.0	-0.05	[-0.19, 0.09]
205.137	185	0.79	0.68	187	0.79	0.68	19.0	0.00	[-0.14, 0.14]
Gesamt	773			1157			100.0	0.03	[-0.03, 0.09]



Heterogenität: Q=2.04, df=3, p=0.563, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.90, p=0.367, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 14: COPD-Symptomscore Giemen: Tiotropium vs. LABA

COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit

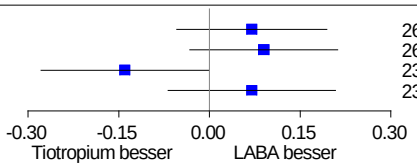
Abbildung 15 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit. In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Dennoch wurden die einzelnen Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der LABA einzeln betrachtet.

Abbildung 16 zeigt die Meta-Analyse der einzelnen Vergleiche der Studie INHANCE zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Indacaterol. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Symptoms Kurzatmigkeit.

Abbildung 17 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.

Tiotropium vs. LABA
COPD Symptom Score - Kurzatmigkeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	193	1.18	0.72	385	1.11	0.71	26.1	0.07	[-0.05, 0.19]
INHANCE (300 µg)	192	1.18	0.72	381	1.09	0.67	26.3	0.09	[-0.03, 0.21]
205.130	203	1.15	0.71	204	1.29	0.71	23.8	-0.14	[-0.28, -0.00]
205.137	185	1.40	0.68	187	1.33	0.68	23.8	0.07	[-0.07, 0.21]



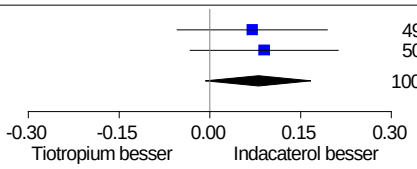
Heterogenität: Q=7.42, df=3, p=0.060, I²=59.6%

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 15: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. LABA

Tiotropium vs. Indacaterol
COPD Symptom Score - Kurzatmigkeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	Indacaterol n	Indacaterol Mittel	Indacaterol SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	193	1.18	0.72	385	1.11	0.71	49.3	0.07	[-0.05, 0.19]
INHANCE (300 µg)	192	1.18	0.72	381	1.09	0.67	50.7	0.09	[-0.03, 0.21]
Gesamt	385			766			100.0	0.08	[-0.01, 0.17]



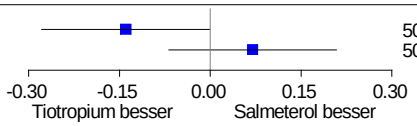
Heterogenität: Q=0.05, df=1, p=0.822, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.80, p=0.071, Tau=0

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

Abbildung 16: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Indacaterol

Tiotropium vs. Salmeterol
COPD Symptom Score - Kurzatmigkeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	Salmeterol n	Salmeterol Mittel	Salmeterol SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
205.130	203	1.15	0.71	204	1.29	0.71	50.0	-0.14	[-0.28, -0.00]
205.137	185	1.40	0.68	187	1.33	0.68	50.0	0.07	[-0.07, 0.21]



Heterogenität: Q=4.41, df=1, p=0.036, I²=77.3%

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

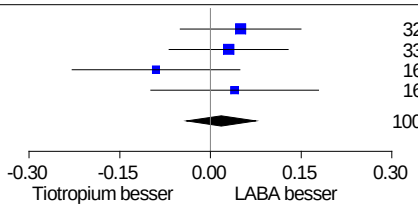
Abbildung 17: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Salmeterol

COPD-Symptomscore Husten

Abbildung 18 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum COPD-Symptomscore Husten. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Symptoms Husten.

Tiotropium vs. LABA
COPD Symptom Score - Husten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	193	0.89	0.57	385	0.84	0.59	32.6	0.05	[-0.05, 0.15]
INHANCE (300 µg)	192	0.89	0.57	381	0.86	0.56	33.6	0.03	[-0.07, 0.13]
205.130	203	0.97	0.71	204	1.06	0.71	16.9	-0.09	[-0.23, 0.05]
205.137	185	0.99	0.68	187	0.95	0.68	16.9	0.04	[-0.10, 0.18]
Gesamt	773			1157			100.0	0.02	[-0.04, 0.07]



Heterogenität: Q=2.88, df=3, p=0.410, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.62, p=0.537, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

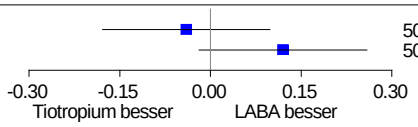
Abbildung 18: COPD-Symptomscore Husten: Tiotropium vs. LABA

COPD-Symptomscore Brustenge

Abbildung 19 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA 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 mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Symptoms Brustenge.

Tiotropium vs. LABA
COPD Symptom Score - Brustenge
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
205.130	203	0.55	0.71	204	0.59	0.71	50.0	-0.04	[-0.18, 0.10]
205.137	185	0.76	0.68	187	0.64	0.68	50.0	0.12	[-0.02, 0.26]



Heterogenität: Q=2.56, df=1, p=0.110, I²=60.9%

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 19: COPD-Symptomscore Brustenge: Tiotropium vs. LABA

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) und Formoterol kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt von Tiotropium gegenüber einem LABA hinsichtlich der COPD-Symptome.

Tiotropium vs. LABA: Gesamtaussage zu COPD-Einzelsymptomscores

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

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 12 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 lagen nur Studien vor, in denen der HandiHaler angewendet wurde. Zum Symptomsummenscore stand nur 1 Studie (Applikation durch HandiHaler) als Bewertungsgrundlage zur Verfügung.

Es zeigte sich lediglich hinsichtlich des Einzelsymptoms Giemen ein relevanter Effekt zugunsten Tiotropium bei Anwendung mit dem Respimat. In allen anderen Fällen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied oder eine bedeutsame Heterogenität in der Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung, oder das 95 %-Konfidenzintervall der gepoolten Effektgröße (SMD in Form von Hedges' g) lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. 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 der Wirkstoffklasse LABA (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 zunächst ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium (Anwendung mittels Respimat) hinsichtlich des COPD-Symptoms Giemen im Vergleich zu Placebo.

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 zu berechnen In diesen beiden Studien und in der Studie NVA237A2303 wurde in gleicher Weise zudem der Anteil der Tage ohne Symptomatik bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der zugrunde liegenden Zielgröße COPD-Symptome ist Tabelle 19 zu

entnehmen. Für alle 3 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 (HandiHaler) vs. Placebo						
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[a]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[b]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[a]	nein[c]	ja	ja	hoch

a: Tiotropiumarm unverblindet.
b: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium..
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 70 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).

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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)				
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)		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
b: Adjustierte Werte am Studienende.
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. Placebo				
NVA237A2303 (GLOW 2)				
Tiotropium	*263*	*7,1 (1,4)*	*3,3 [0,3; 6,3]; 0,029*	
Placebo	*263*	*3,8 (1,4)*		
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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)				
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	*378*	*11,7 (1,1)*		*-1,1 [-3,6; 1,4]; 0,392*
Placebo	*355*	*8,6 (1,2)*		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Adjustierte Werte am Studienende.
For: Formoterol; KI: 95 %-Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; vs.: versus

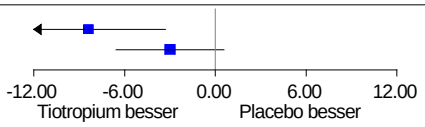
Tiotropium vs. Placebo: Tage mit starker und ohne Symptomatik

Abbildung 20 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)

Studie	Effekt	SE	Gewichtung	Effekt	95%-KI
FOR258F2402	-8.40	2.60	44.1	-8.40	[-13.50, -3.30]
CQAB149B2335s (INHANCE)	-3.00	1.82	55.9	-3.00	[-6.57, 0.57]



Heterogenität: Q=2.90, df=1, p=0.089, I²=65.5%

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

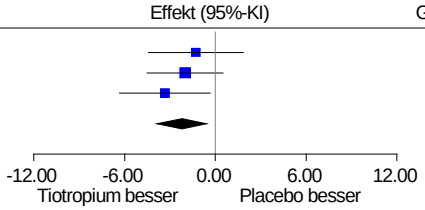
Abbildung 20: Tage mit starker COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo

Abbildung 21 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo zum Anteil der Tage ohne Symptomatik. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch signifikant zugunsten von Tiotropium. Alle 3 Studien wiesen ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf.

Daher ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich des Anteils der Tage ohne Symptomatik.

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

Studie	Effekt	SE	Gewichtung	Effekt	95%-KI
FOR258F2402	-1.30	1.60	27.3	-1.30	[-4.44, 1.84]
CQAB149B2335s (INHANCE)	-2.00	1.28	42.7	-2.00	[-4.51, 0.51]
NVA237A2303 (GLOW 2)	-3.34	1.53	30.0	-3.34	[-6.33, -0.35]
Gesamt			100.0	-2.21	[-3.85, -0.57]



Heterogenität: Q=0.90, df=2, p=0.638, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.65, p=0.008, Tau=0

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

Abbildung 21: Tage ohne COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert)

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum Anteil der Tage mit starker und ohne Symptomatik ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der COPD-Symptome.

Tiotropium / LABA vs. LABA: 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. eine 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 einem LABA gegeben wird, hinsichtlich der COPD-Symptome.

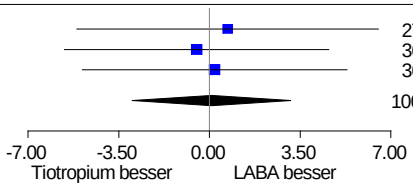
Tiotropium vs. LABA: Tage mit starker und ohne Symptomatik

Abbildung 22 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum Anteil der Tage mit starker Symptomatik.

Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Anteils der Tage mit starker Symptomatik.

Tiotropium vs. LABA
Anteil der Tage mit starker COPD Symptomatik
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
FOR258F2402	209	25.60	30.36	204	24.90	29.99	27.8	0.70	[-5.12, 6.52]
INHANCE (150 µg)	196	31.00	29.66	385	31.50	29.63	36.2	-0.50	[-5.60, 4.60]
INHANCE (300 µg)	195	31.00	29.66	384	30.80	29.59	36.1	0.20	[-4.91, 5.31]
Gesamt	600			973			100.0	0.09	[-2.98, 3.15]



Heterogenität: Q=0.10, df=2, p=0.953, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.05, p=0.956, Tau=0

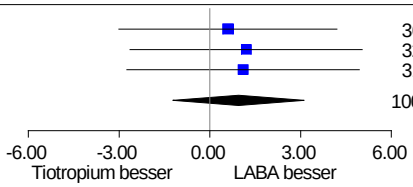
KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 22: Tage mit starker COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. LABA

Abbildung 23 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA 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 mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Anteils der Tage ohne Symptomatik.

Tiotropium vs. LABA
Anteil der Tage ohne COPD Symptomatik
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
FOR258F2402	209	-7.80	18.79	204	-8.40	18.57	36.2	0.60	[-3.00, 4.20]
INHANCE (150 µg)	193	-10.60	22.17	385	-11.80	22.17	32.0	1.20	[-2.63, 5.03]
INHANCE (300 µg)	192	-10.60	22.17	378	-11.70	21.97	31.9	1.10	[-2.74, 4.94]
Gesamt	594			967			100.0	0.95	[-1.22, 3.12]



Heterogenität: Q=0.06, df=2, p=0.971, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.86, p=0.390, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 23: Tage ohne COPD-Symptomatik: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert)

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum Anteil der Tage mit starker und ohne Symptomatik kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der COPD-Symptome.

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 bzw. 3 Studien (Tiotropiumapplikation jeweils durch HandiHaler) erhoben und berichtet.

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

Hinsichtlich des Anteils der Tage ohne Symptomatik zeigte sich in der Meta-Analyse zum Vergleich von Tiotropium vs. Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Aufgrund des durchweg hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium. In der Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. LABA sowie in der Stude zum Vergleich der Kombination aus Tiotropium und Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zum Anteil der Tage mit starker und ohne Symptomatik ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der COPD-Symptome.

5.3.1.3 Transition Dyspnea Index (TDI)

Der TDI quantifiziert die Veränderung von Atembeschwerden im Vergleich zum Ausgangswert (für nähere Angaben siehe Tabelle 70 in Anhang F).

In allen 14 Studien, in denen der TDI erhoben wurde, wurde jeweils der mittlere TDI-Score zu Studienende verglichen. In 11 der 14 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 Responsekriterium 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 [123].

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts TDI ist Tabelle 22 zu entnehmen. Für 12 der 14 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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[c]	nein[a,b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo						
205.254	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch
205.255	niedrig	ja	nein[bc]	ja	ja	hoch
1205.14	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[c]	nein[a,b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130	niedrig	ja	nein[a,b]	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium						
205.126A	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch
205.126B	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[e]	nein[f]	ja	ja	hoch

a: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 Prozentpunkte.
b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.
c: Tiotropiumarm unverblindet.
d: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 5 % Punkte.
e: 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.
f: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.

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 70 in Anhang F). Positive Effektschätzer bedeuten folglich bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

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**	**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. Placebo				
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)*		

(Fortsetzung)

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**
205.230 (Tiotropium Rehabilitation 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)*		
NVA237A2303 (GLOW 2)				
Focal Score				
Tiotropium	*238*	*2,11 (0,31)*	*0,66 [0,04; 1,28]; 0,037*	
Placebo	*218*	*1,45 (0,31)*		

(Fortsetzung)

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 (Respimat) vs. Placebo				
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)*		

(Fortsetzung)

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**
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)*		

(Fortsetzung)

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. Indacaterol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)				
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.		

(Fortsetzung)

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. 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)*		

(Fortsetzung)

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. Ipratropium				
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)*		

(Fortsetzung)

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**
205.126B				
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)*		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason				
SCO40036 (INSPIRE)				
Focal Score				
Tiotropium	*386*	n. g.[e]	n. g.[e]	n. g.[e]
Sal / Flu	*428*	n. g.[e]		
Functional Impairment				
Tiotropium	*386*	n. g.[e]	n. g.[e]	n. g.[e]
Sal / Flu	*428*	n. g.[e]		
Magnitude of Task				
Tiotropium	*386*	n. g.[e]	n. g.[e]	n. g.[e]
Sal / Flu	*428*	n. g.[e]		
Magnitude of Effort				
Tiotropium	*386*	n. g.[e]	n. g.[e]	n. g.[e]
Sal / Flu	*428*	n. g.[e]		

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

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

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

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

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Responder Anzahl (%)**	**Gruppenunterschied Test vs. Placebo OR [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle OR [KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo				
205.230 (Tiotropium Rehabilitation 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)*		
NVA237A2303 (GLOW 2)				
Tiotropium	*238*	*128 (53,8)*	*1,59 [1,08; 2,36]; 0,020*	
Placebo	*218*	*96 (44,0)*		
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo				
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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)				
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)*		

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. 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)*		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium				
205.126A				
Tiotropium	*172*	n. g. *(22,7)*		n. g. [n. g.]; *0,189*
Ipratropium	*85*	n. g. *(15.3)*		
205.126B				
Tiotropium	*148*	n. g. *(40,5)*		n. g. [n. g.]; *0,013*
Ipratropium	*67*	n. g. *(22,4)*		

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

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.

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

Tiotropium vs. Placebo: TDI

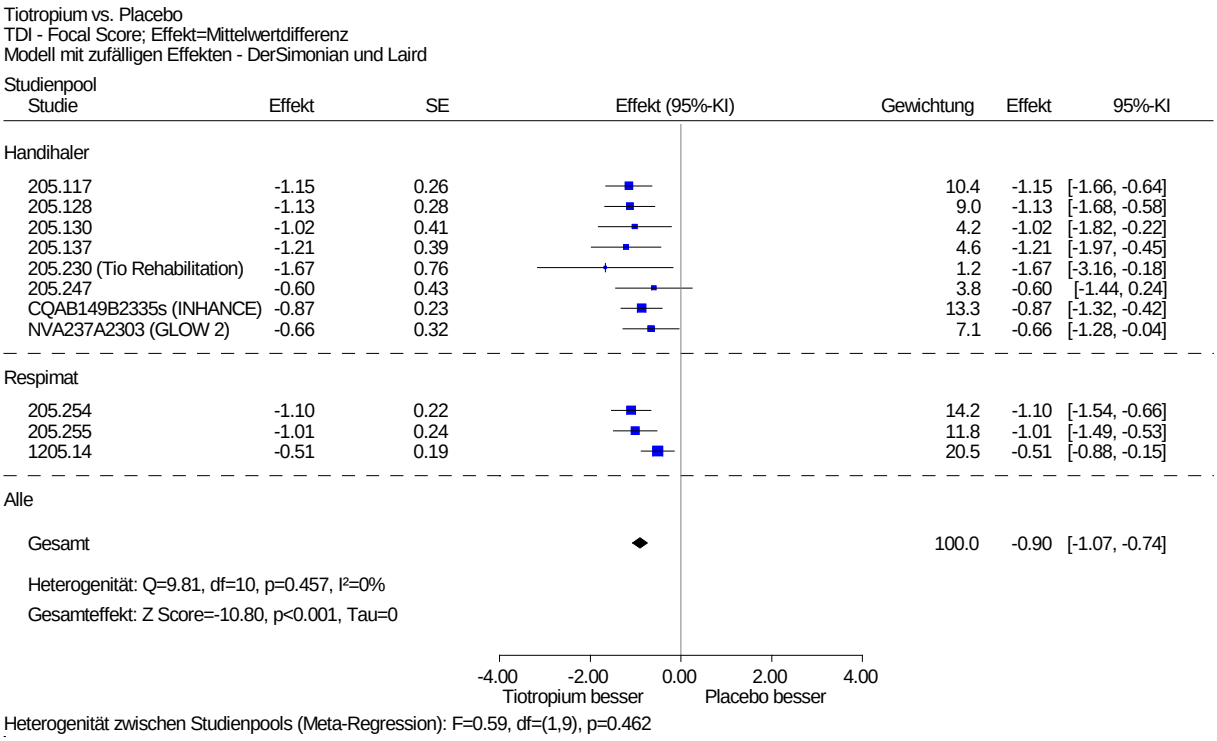
Abbildung 24 zeigt die Meta-Analyse der 11 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum mittleren TDI-Focal-Score zu Studienende. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von 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 25). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit konnte ein irrelevanter Effekt sicher ausgeschlossen werden. Von den 11 in die Analyse

eingeschlossenen Studien wiesen 9 Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf. Daraus ergibt sich zunächst ein Hinweis auf einen relevanten Effekt zugunsten von Tiotropium bei Atembeschwerden.

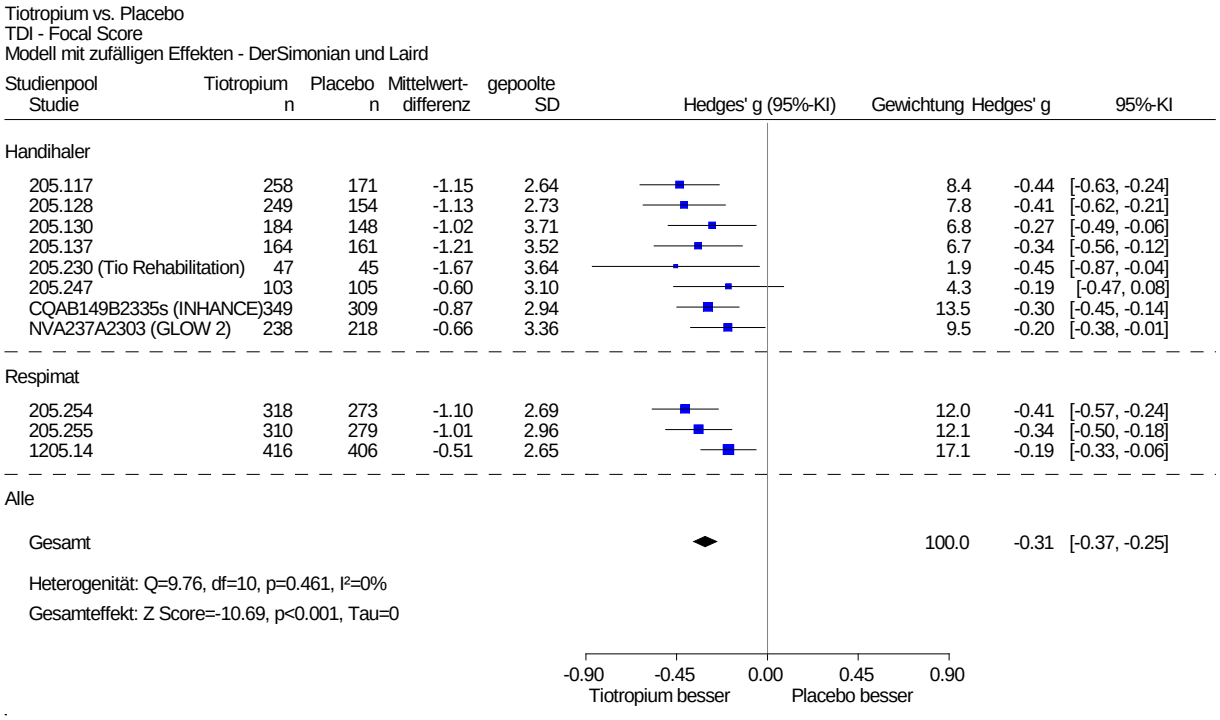
Um zu prüfen, ob sich bei Betrachtung der Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial ein Beleg für einen relevanten Effekt ableiten ließe, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Einschluss der Studien 205.117 und 1205.14 durchgeführt (Abbildung 26). In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Betrachtung der Ergebnisse der beiden Einzelstudien zeigte, dass lediglich in der Studie 205.117 (Gewicht dieser Studie < 50%) der Schätzer und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lagen. Somit ergibt sich auch bei einer Beschränkung auf die Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium bei Atembeschwerden. Insgesamt bleibt es daher bei der weiter oben beschriebenen Bewertung dieses Endpunkt auf Basis der Meta-Analyse aller 11 Studien (Abbildung 25).

Zusammenfassend ergibt sich anhand des mittleren TDI-Focal-Scores zu Studienende ein Hinweis auf einen relevanten Effekt zugunsten von Tiotropium bei Atembeschwerden.



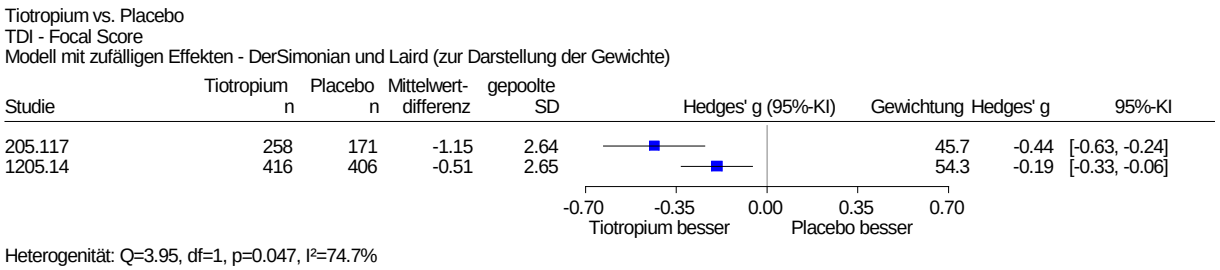
KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Abbildung 24: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo (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 25: 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 26: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung), Studien mit niedrigem Verzerrrungspotenzial (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert)

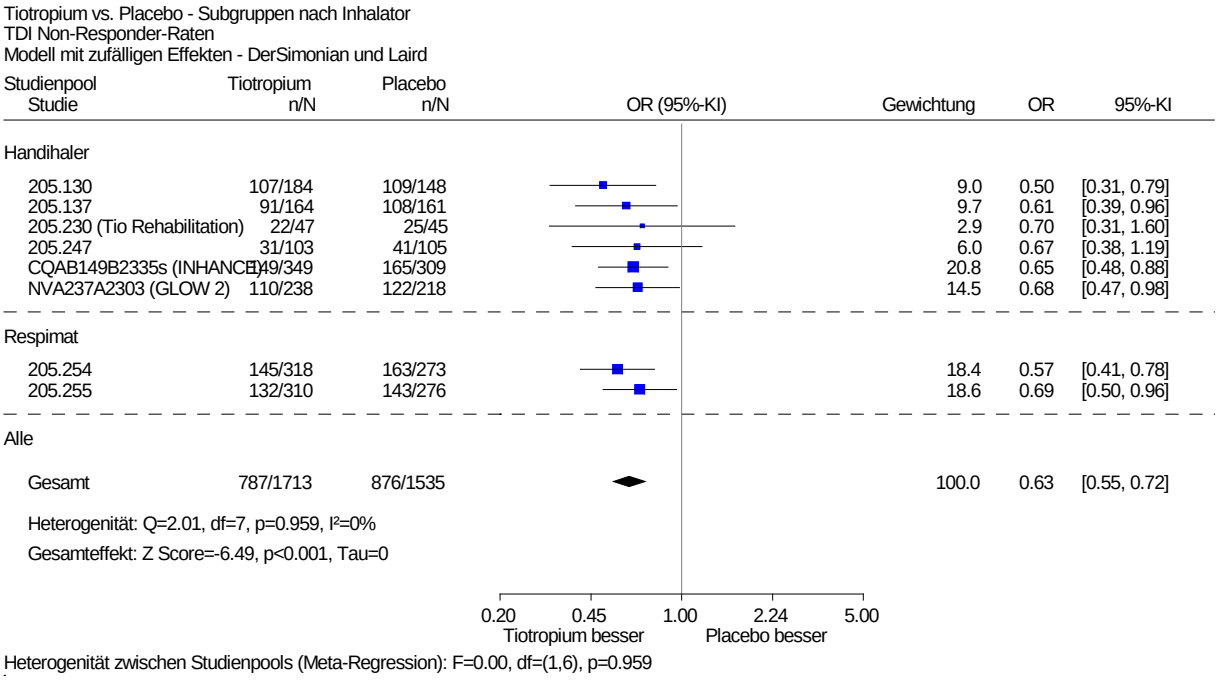
Abbildung 27 zeigt die Meta-Analyse der 8 Studien, bei denen Daten zu TDI-Respondern vorlagen, zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo. Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte (p > 0,2), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium: OR 1,59 [95 %-KI 1,39; 1,82]; p < 0,001. (Aus Gründen der einheitlichen

Darstellung ist das Ergebnis in Abbildung 27 als Non-Responder gezeigt, d. h. als Anteil der Patienten mit einem TDI-Focal-Score < 1). Da alle 8 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 von 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 der COPD-Symptome (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).



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

Abbildung 27: 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.)

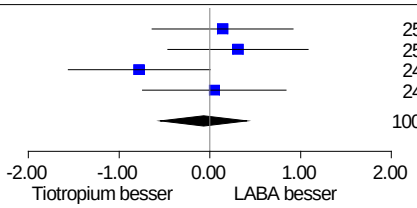
Tiotropium vs. LABA: TDI

Abbildung 28 zeigt die Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum mittleren TDI-Focal-Score zu Studienende. Das Ergebnis

dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium mit der Wirkstoffklasse LABA bei Atembeschwerden.

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

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	175	-2.27	4.26	343	-2.41	4.26	25.2	0.14	[-0.64, 0.92]
INHANCE (300 µg)	174	-2.27	4.26	353	-2.58	4.25	25.3	0.31	[-0.46, 1.08]
205.130	184	-0.39	3.80	179	0.39	3.80	24.9	-0.78	[-1.56, 0.00]
205.137	164	-0.80	3.59	161	-0.85	3.68	24.6	0.05	[-0.74, 0.84]
Gesamt	697			1036			100.0	-0.07	[-0.54, 0.41]



Heterogenität: Q=4.47, df=3, p=0.215, I²=32.9%
Gesamteffekt: Z Score=-0.28, p=0.778, Tau=0.279

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 28: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. LABA (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert)

Abbildung 29 zeigt die Meta-Analyse der TDI-Responderanalysen der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA. In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Daher war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Als erklärender Faktor für diese Heterogenität kam möglicherweise der Wirkstoff in der Vergleichsgruppe in Betracht. Daher wurden die Einzelwirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der LABA einzeln betrachtet. Das Verzerrungspotenzial der Studien, z. B. durch fehlende Verblindung, konnte nicht der erklärende Faktor sein, da alle 3 Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial hatten.

Tiotropium vs. Indacaterol:TDI-Responderanalysen

Abbildung 30 zeigt die Meta-Analyse der TDI-Responderanalysen der 2 Vergleiche der Studie INHANCE, d. h. von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit 2 verschiedenen Dosierungen des LABA Indacaterol. In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Daher war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Als Faktor, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte, kam die Dosierung in Betracht. Im Gegensatz zum Vergleich von Tiotropium mit Indacaterol in der Dosierung von 150 µg war der Unterschied beim Vergleich von Tiotropium mit Indacaterol in der Dosierung von 300 µg statistisch signifikant und zwar zuungunsten von Tiotropium. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol in der Dosierung von 300 µg.

Tiotropium vs. Salmeterol:TDI-Responderanalysen

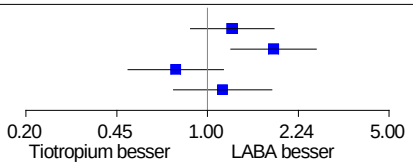
Abbildung 31 zeigt die Meta-Analyse der TDI-Responderanalysen der 2 Studien zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit dem LABA Salmeterol. In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Es ließ sich kein

Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen beim Vergleich von Tiotropium mit dem LABA Salmeterol bei Atembeschwerden.

Bezogen auf den Vergleich von Tiotropium mit der Wirkstoffklasse LABA ergibt sich zusammenfassend aus den Ergebnissen zum mittleren TDI-Focal-Score zu Studienende und den vorhandenen Responderanalysen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber dem LABA Indacaterol hinsichtlich der COPD-Symptome.

Tiotropium vs. LABA
TDI Non-Responderraten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
INHANCE (150 µg)	75/175	129/343		26.3	1.24	[0.86, 1.80]
INHANCE (300 µg)	74/174	103/353		26.0	1.80	[1.23, 2.62]
205.130	107/184	116/179		24.1	0.75	[0.49, 1.15]
205.137	91/164	84/161		23.6	1.14	[0.74, 1.77]



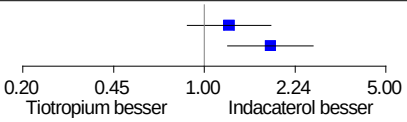
Heterogenität: Q=9.04, df=3, p=0.029, I²=66.8%

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Non-Responder, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 29: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. LABA (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)

Tiotropium vs. Indacaterol
TDI Non-Responderraten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Indacaterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
INHANCE (150 µg)	75/175	129/343		50.5	1.24	[0.86, 1.80]
INHANCE (300 µg)	74/174	103/353		49.5	1.80	[1.23, 2.62]



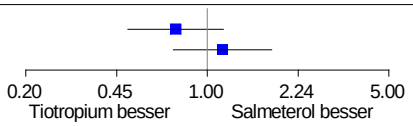
Heterogenität: Q=1.85, df=1, p=0.174, I²=45.9%

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

Abbildung 30: TDI-Non-Responder, Tiotropium vs. Indacaterol (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)

Tiotropium vs. Salmeterol
TDI Non-Responder-Raten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	107/184	116/179		50.8	0.75	[0.49, 1.15]
205.137	91/164	84/161		49.2	1.14	[0.74, 1.77]



Heterogenität: Q=1.78, df=1, p=0.182, I²=44.0%

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

Abbildung 31: 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 einem TDI-Focal-Score < 1)

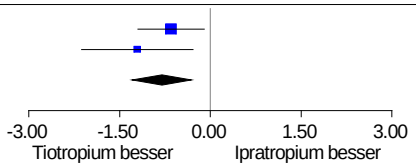
Tiotropium vs. Ipratropium: TDI

Abbildung 32 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 von Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Zu deren Bewertung wurde auf die für beide Studien verfügbaren Responderanalysen zurückgegriffen (siehe Abbildung 33). Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium: OR 1,96 [95 %-KI 1,22; 3,13]; p=0,005. (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung ist das Ergebnis in Abbildung 33 als Non-Responder gezeigt, d. h. als Anteil der Patienten mit einem TDI-Focal-Score < 1). Da beide in die Analyse eingeschlossenen Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen, ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei Atembeschwerden.

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

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
205.126A	-0.65	0.28		72.7	-0.65	[-1.20, -0.10]
205.126B	-1.21	0.47		27.3	-1.21	[-2.13, -0.29]
Gesamt				100.0	-0.80	[-1.29, -0.31]



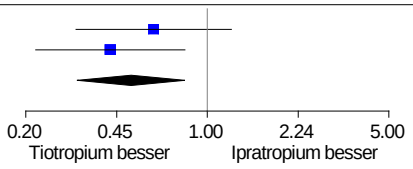
Heterogenität: Q=1.05, df=1, p=0.306, I²=4.6%
Gesamteffekt: Z Score=-3.22, p=0.001, Tau=0.085

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

Abbildung 32: TDI – Focal Score: Tiotropium vs. Ipratropium (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht, d. h. mit -1 multipliziert)

Tiotropium vs. Ipratropium
TDI Non-Responder-Raten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Ipratropium n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
205.126A	133/172	72/85	48.0	0.62	[0.31, 1.24]
205.126B	88/148	52/67	52.0	0.42	[0.22, 0.82]
Gesamt	221/320	124/152	100.0	0.51	[0.32, 0.82]



Heterogenität: Q=0.62, df=1, p=0.432, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.78, p=0.005, Tau=0

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

Abbildung 33: TDI – Non-Responder: Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (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)

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Aus der Studie INSPIRE zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason lagen keine verwertbaren Ergebnisse zum TDI vor, da ein hoher Anteil der Patienten (über 30 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. Es ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason bei Atembeschwerden.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Transition Dyspnea Index (TDI)

Daten zu Atembeschwerden, erfasst mit dem TDI, wurden in 13 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.

Beim Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit der Wirkstoffklasse LABA zeigte sich in der Meta-Analyse zum mittleren TDI-Focal-Score kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Responderanalyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität, wobei als erklärender Faktor unter anderem der Wirkstoff in der Vergleichsgruppe (Salmeterol oder Indacaterol) in Betracht kam. In separaten Meta-Analysen, im Vergleich zu den beiden LABA, zeigte sich gegenüber Indacaterol (Dosierung 300 µg) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium. In der Meta-Analyse des Vergleichs Tiotropium vs. Salmeterol zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung.

Zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium lagen für beide Studien Responderanalysen des TDI-Focal-Scores vor. Das Ergebnis der entsprechenden Meta-Analyse war statistisch signifikant zugunsten von Tiotropium.

Zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Ergebnissen zum TDI aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials der Mehrzahl der Studien ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate), ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium (untersuchter Zeitraum: 1 Jahr) und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Dosierung 300 µg), jeweils hinsichtlich der COPD-Symptome.

5.3.1.4 Gesamtergebnis COPD-Symptome

Daten zu Effekten bei COPD-Symptomen wurden in insgesamt 15 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 mit Placebo, mit der Wirkstoffklasse LABA und mit Ipratropium sowie der Kombination aus Tiotropium und dem LABA Formoterol vs. einer Formoterol-Monotherapie ergibt sich hinsichtlich der COPD-Symptome

- ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der COPD-Symptome (unabhängig vom Inhalator) aus der Gesamtschau der Ergebnisse zu den COPD-Einzelsymptomscores, den Tagen mit starker oder ohne Symptomatik sowie zum TDI,
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Dosierung 300 µg) und
- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich der COPD-Symptome (untersuchter Inhalator: HandiHaler).

5.3.2 Exazerbationen

Das Auftreten von Exazerbationen, definiert als akute Verschlechterung der COPD, wurde in insgesamt 25 der 26 eingeschlossenen Studien untersucht. Die in den Studien verwendeten Definitionen und Operationalisierungen zu Exazerbationen finden sich in Tabelle 71 in Anhang F auf Seite 432.

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. Die Zahl der Exazerbationen wurde in den meisten Studien (22 der 25 Studien) auf die Expositionszeit bezogen.

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 26 Studien wurde die Häufigkeit von Exazerbationen untersucht. Von diesen untersuchten 7 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 7 der 26 Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor, und zwar aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips beziehungsweise fehlender Verblindung. Für die Studie INSPIRE wurde das Verzerrungspotenzial bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial bezogen auf die Endpunkte zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen findet sich in Tabelle 26. Bei 3 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, und zwar aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips beziehungsweise fehlender Verblindung. Für die Studie INSPIRE wurde das Verzerrungspotenzial bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet.

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 (HandiHaler) 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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[c]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**						
Fang 2008	hoch[d]	nein[e]	nein[b]	unklar[f]	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie						
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)[g]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.372	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1205.14	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[h]	ja	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

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

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. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[c]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
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
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[i]	ja	ja	ja	hoch

a: Ersetzungsstrategie bei fehlenden Werten unklar.
b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.
c: Tiotropiumarm unverblindet.
d: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar.
e: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung.
f: Keine primären Endpunkte genannt.
g: Für diesen Endpunkt wurde eine gemeinsame Analyse der Studien 205.254 und 205.255 a-priori geplant.
h: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.
i: 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 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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[b]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo						
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswertung)[c]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol						
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[d]	unklar[e]	ja	ja	hoch

a: Keine Ersetzung fehlender Werte.
b: Tiotropiumarm unverblindet.
c: Für diesen Endpunkt wurde eine gemeinsame Analyse der Studien 205.254 und 205.255 a-priori geplant.
d: 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.
e: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

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 [79]. 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 **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer Exazerbation**		**Zahl der Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**p-Wert für Gruppendifferenz**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo					
205.117				Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre × 100	
Tiotropium	*279*	n. g. *(39)*	*-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 Rehabilitation Study)				Ereignisse pro Gruppe	
Tiotropium	*55*	*10 (18,2)*	n. g. *(> 0,999)*	*11*	n. g.
Placebo	*53*	*10 (18,9)*		*15*	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Patienten mit mindestens einer Exazerbation**		**Zahl der Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**p-Wert für Gruppendifferenz**
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)*	
205.259 (SAFE)				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	Rate Ratio (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	Rate Ratio (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.	
NVA237A2303 (GLOW 2)			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Tiotropium	*267*	*81 (30,3)*	n. g.	*0,62*	*0,8 [0,6; 1,1]; 0,179*
Placebo	*268*	*108 (40,3)*		*0,8*	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Patienten mit mindestens einer Exazerbation**		**Zahl der Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**p-Wert für Gruppendifferenz**
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / 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]	0,899[e] Tio vs. Sal / Flu
Unbehandelt	29[b]	n. g.		1,5 (0,9)[d]	0,692[e] Tio vs. unbehandelt
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie					
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)	Rate Ratio [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]	Rate Ratio [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]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer Exazerbation**		**Zahl der Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**p-Wert für Gruppendifferenz**
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo					
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswertung)[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]	Rate Ratio [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]	
1205.14			OR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	Rate Ratio [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 (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol 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.	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Patienten mit mindestens einer Exazerbation**		**Zahl der Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**p-Wert für Gruppendifferenz**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo					
CQAB149B2335s (INHANCE)				Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre	Rate Ratio [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	
Tiotropium (HandiHaler) vs. 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 (HandiHaler) vs. Salmeterol					
205.389 (POET)			RR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre [95 %-KI]	Rate Ratio [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]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer Exazerbation**		**Zahl der Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**p-Wert für Gruppendifferenz**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium					
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 / 205.126B (gemeinsame Auswertung)[h]					
Tiotropium	n. g.				0,006
Ipratropium	n. g.				
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason					
SCO40036 (INSPIRE)				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SD)	Binomial Negativ Regressionsmodel: Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Tiotropium	665	394 (59,2)[i]	n. g. (0,285)[j]	*1,44 (2,12)*	0,97 [0,84; 1,12][k]; 0,656
Sal / Flu	658	409 (62,2)[i]		*1,24 (1,67)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse zur Häufigkeit von Exazerbationen (Fortsetzung)

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 [124]).
h: Für diesen Endpunkt wurde aus biometrischen Gründen eine gemeinsame Analyse der Studien 205.126A und 205.126 aus [79] zur Bewertung des Ergebnisses dieses Studienpools verwendet.
i: Rate und Prozentzahl selbst berechnet (Patienten Gesamtzahl – Anzahl Patienten mit 0 Exazerbationen).
j: Selbstberechnet, Fisher‘s exakter Test
k: Effektschätzer und 95 %-KI für den Vergleich Salmeterol / Fluticason vs. Tiotropium. Ein Effektschätzer < 1 ist daher numerisch zuungunsten Tiotropium.

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

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem ungeplanten Besuch n (%)**	**Anzahl Besuche / Zeit Mittelwert (SD)**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo			
205.214 (MISTRAL)			
			Besuche pro Patient / Jahr
Tiotropium	*491*	n. g.	1,3 *(2,6)*
Placebo	*495*	n. g.	2,2 *(7,1)*
			p = *0,011*
205.266			
			Besuche pro Patient / Jahr
Tiotropium	914	n. g.	0,39 (n. g.)
Placebo	915	n. g.	0,49 (n. g.)
			p = 0,017
NVA237A2303 (GLOW 2)			
		Notaufnahme	
Tiotropium	*267*	*13 (4,9)*	n. g.
Placebo	*268*	*13 (4,9)*	
		p > 0,999[b]	
		Arztbesuche	
Tiotropium	*267*	*52 (19,5)*	n. g.
Placebo	*268*	*64 (23,9)*	
		p = 0,249[b]	
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo			
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswertung)[c]			
			Besuche pro Patient
Tiotropium	*670*	n. g.	*0,7 (1,2)*
Placebo	*653*	n. g.	*0,7 (1,4)*
			p > 0,999[d]

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Salmeterol			
205.389 (POET)			Besuche pro Patient[e]
		Studienarzt	
Tiotropium	*3707*	*625* (16,9)[f]	*2,0 (1,7)*
Salmeterol	*3669*	*680* (18,5)[f]	*1,9 (1,6)*
		p = 0,063[b]	p = 0,009[d]
		Allgemeinarzt	
Tiotropium	*3707*	*523* (14,1)[f]	*1,8 (1,6)*
Salmeterol	*3669*	*597* (16,3)[f]	*1,8 (1,4)*
		p = 0,010[b]	p > 0,999[d]
		Lungenarzt	
Tiotropium	*3707*	*179* (4,8)[f]	*1,6 (1,6)*
Salmeterol	*3669*	*169* (4,6)[f]	*1,4 (1,0)*
		p = 0,661[b]	p < 0,001[d]
		Facharzt	
Tiotropium	*3707*	*31* (0,8)[f]	*1,3 (0,8)*
Salmeterol	*3669*	*39* (1,1)[f]	*1,6 (1,6)*
		p = 0,338[b]	p < 0,001[d]
		Andere	
Tiotropium	*3707*	*28* (0,8)[f]	*3,1 (5,9)*
Salmeterol	*3669*	*32* (0,9)[f]	*1,5 (0,8)*
		p = 0,606[b]	p < 0,001[d]
		Notaufnahme	
Tiotropium	*3707*	*121 (3,3)*	n. g.
Salmeterol	*3669*	*116 (3,2)*	n. g.
		p = 0,843[b]	

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason			
SCO40036 (INSPIRE)			
		Praxisbesuch	
Tiotropium	*665*	*154 (23)*	n. g.
Salmeterol/Fluticason	*658*	*148 (22)*	n. g.
		p = 0,793[b]	
		Ambulanz	
Tiotropium	*665*	*97 (15)*	n. g.
Salmeterol/Fluticason	*658*	*96 (15)*	n. g.
		p > 0,999[b]	
		Notaufnahme	
Tiotropium	*665*	*39 (6)*	n. g.
Salmeterol/Fluticason	*658*	*50 (8)*	n. g.
		p = 0,228[b]	

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

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

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

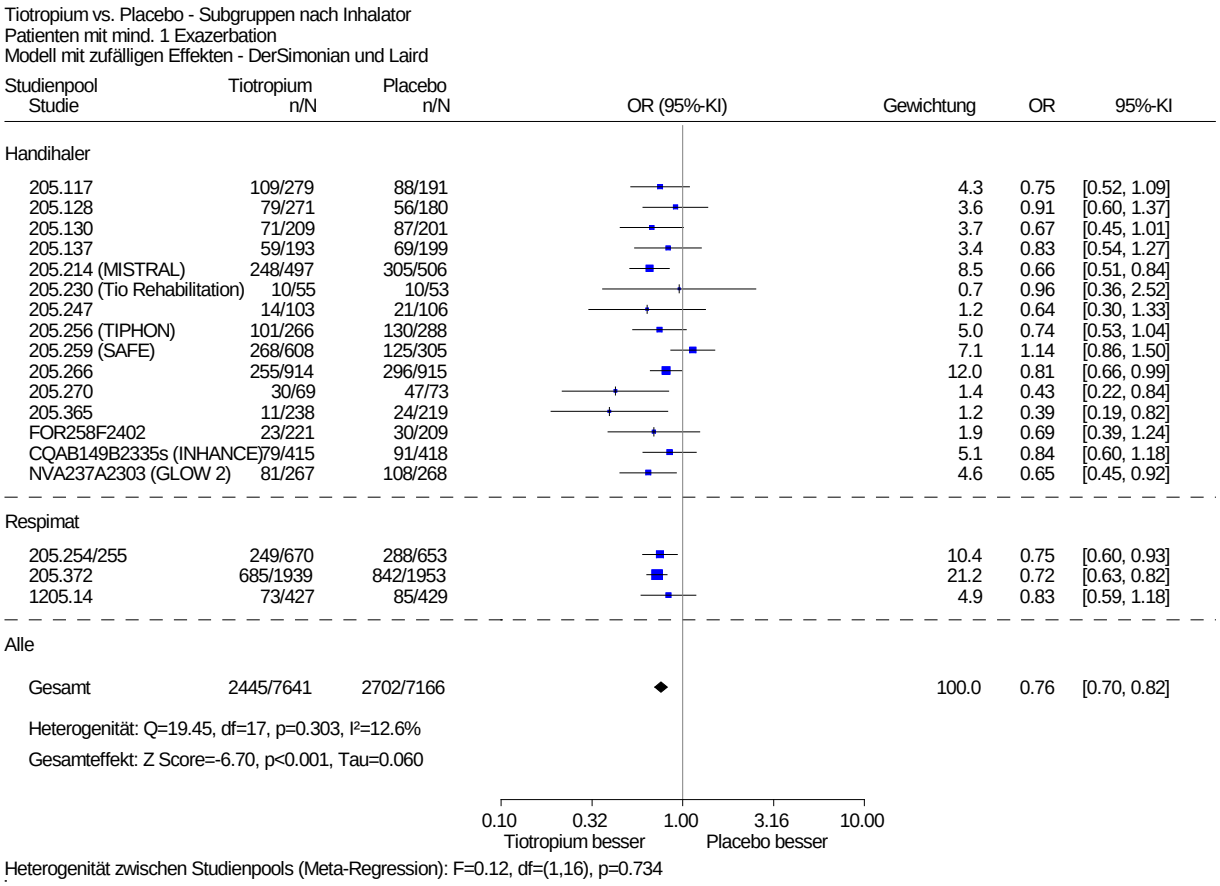
Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in allen 22 Studien erhoben, die Tiotropium mit Placebo (21 Studien) bzw. keiner Behandlung (1 Studie) verglichen. Ergebnisse zur Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen lagen für 5 placebokontrollierte Studien vor und wurden ebenfalls zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen genutzt. Die Zahl der

Exazerbationen wurde in 19 der 22 Studien, in denen dieser Endpunkt erhoben wurde, auf die Expositionszeit (patientenindividuell oder pro Behandlungsgruppe) bezogen.

Patienten mit mindestens einer Exazerbation

Abbildung 34 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation für die 19 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 von Tiotropium. In die Definition des Ereignisses Exazerbation wurden bei den Studien 205.130 und 205.137 auch Pneumonien eingeschlossen (siehe Tabelle 71 in Anhang F). Da Pneumonien differenzialdiagnostisch von COPD-Exazerbationen abzugrenzen sind [1,125], wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese beiden Studien durchgeführt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium zeigte (siehe Abbildung 95 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).



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

Abbildung 34: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo

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

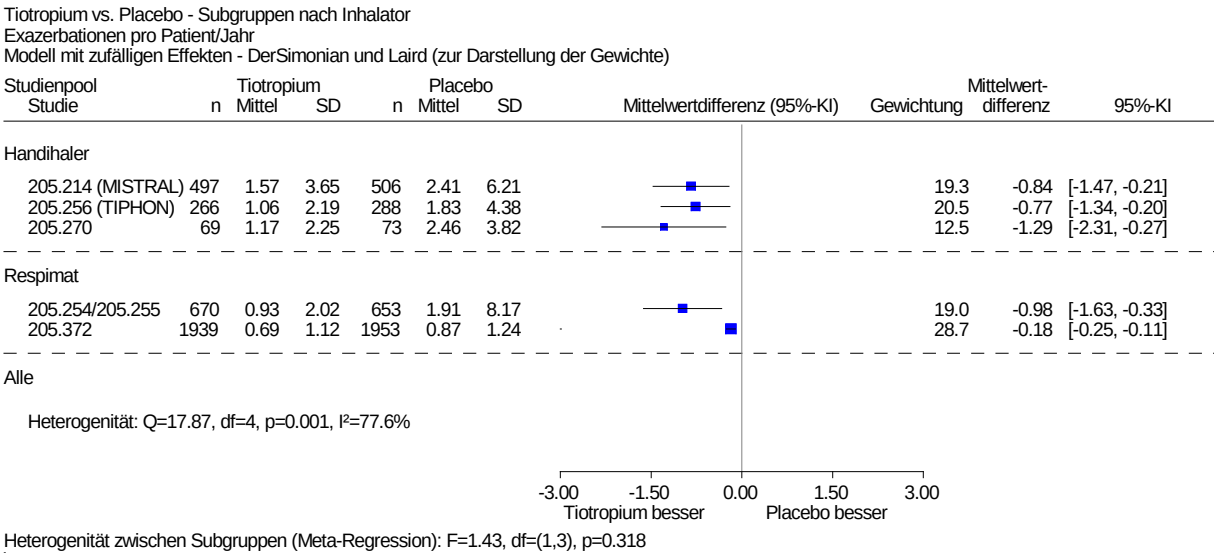
Zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen lagen aus insgesamt 18 Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten verschiedene Auswertungen vor, die sich nicht in einer Meta-Analyse zusammenführen ließen. Daher werden nachfolgend die entsprechenden Ergebnisse separat dargestellt und deskriptiv als Gesamtheit bewertet.

Abbildung 35 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.

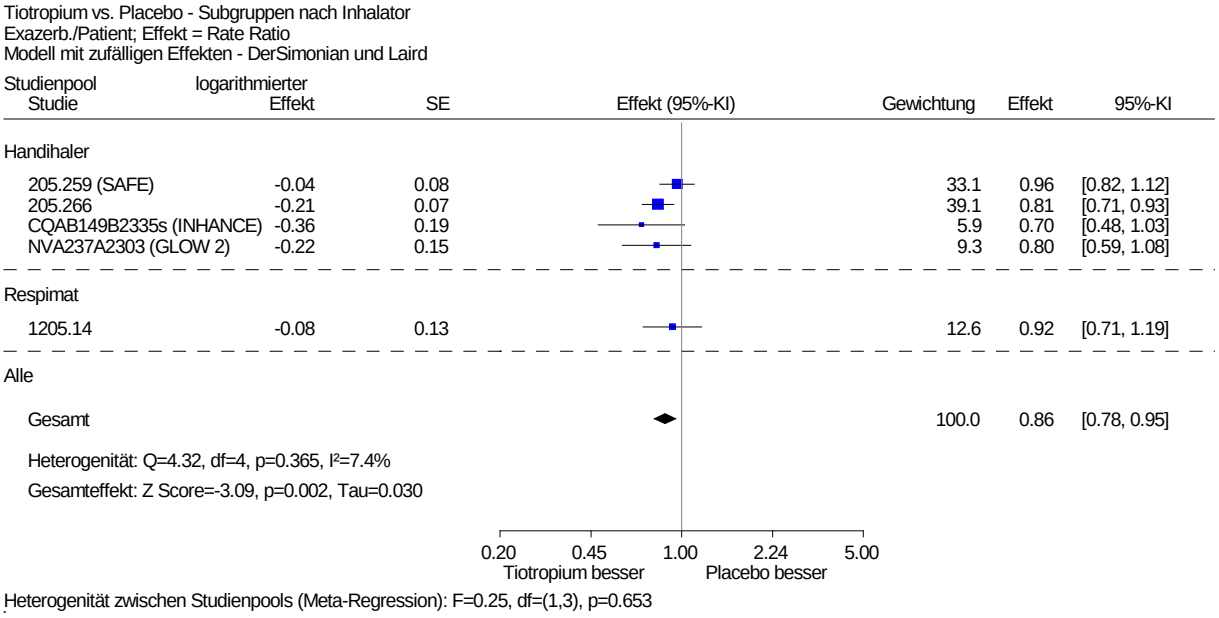


KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 35: Zahl der Exazerbationen – Ereignisse/Jahr, Tiotropium vs. Placebo

Abbildung 36 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen, ausgewertet als Rate Ratio, 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 von Tiotropium.



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

Abbildung 36: Zahl der Exazerbationen – Rate Ratio, Tiotropium vs. Placebo

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 von 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 35 und Abbildung 36) 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 von 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 von 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 5 placebokontrollierten Studien – 3 unter Verwendung des HandiHaler (205.214, 205.266 und NVA237A2303), 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 von 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-Jahres-Studie 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 / LABA vs. LABA: 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 einem LABA 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. LABA: Häufigkeit von Exazerbationen und Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in 5 Studien erhoben, die Tiotropium mit LABA 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.

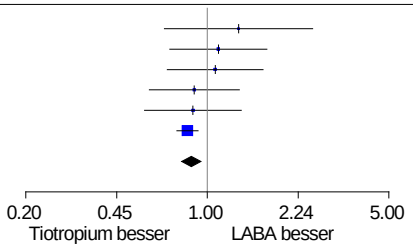
Patienten mit mindestens einer Exazerbation

Abbildung 37 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation.

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

Tiotropium vs. LABA
Patienten mit mind. 1 Exazerbation
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
FOR258F2402	23/221	17/210	1.7	1.32	[0.68, 2.55]
INHANCE (150 µg)	39/208	72/416	4.0	1.10	[0.72, 1.70]
INHANCE (300 µg)	40/207	76/416	4.1	1.07	[0.70, 1.64]
205.130	71/209	78/213	4.6	0.89	[0.60, 1.33]
205.137	59/193	64/192	4.0	0.88	[0.57, 1.35]
205.389 (POET)	1277/3707	1414/3669	81.7	0.84	[0.76, 0.92]
Gesamt	1509/4745	1721/5116	100.0	0.87	[0.80, 0.94]



Heterogenität: Q=4.22, df=5, p=0.518, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.27, p=0.001, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, OR: Odds Ratio, vs.: versus

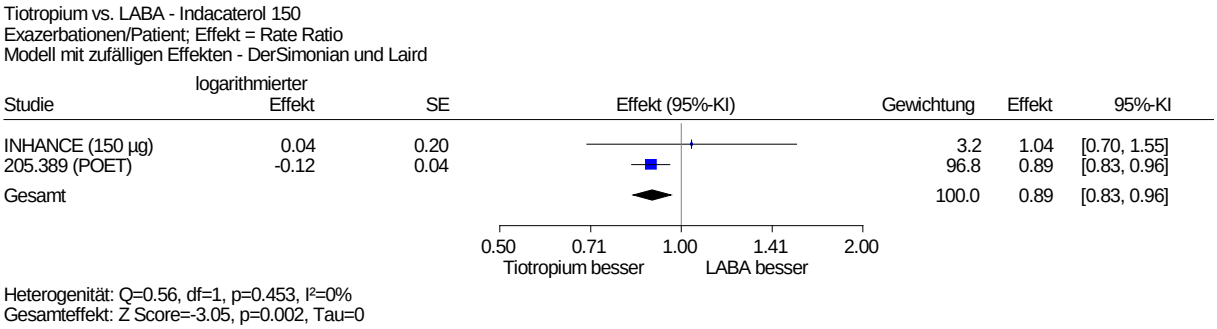
Abbildung 37: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. LABA

Zahl der Exazerbationen

Zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen lagen beim Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA aus 4 Studien unterschiedliche Auswertungen vor.

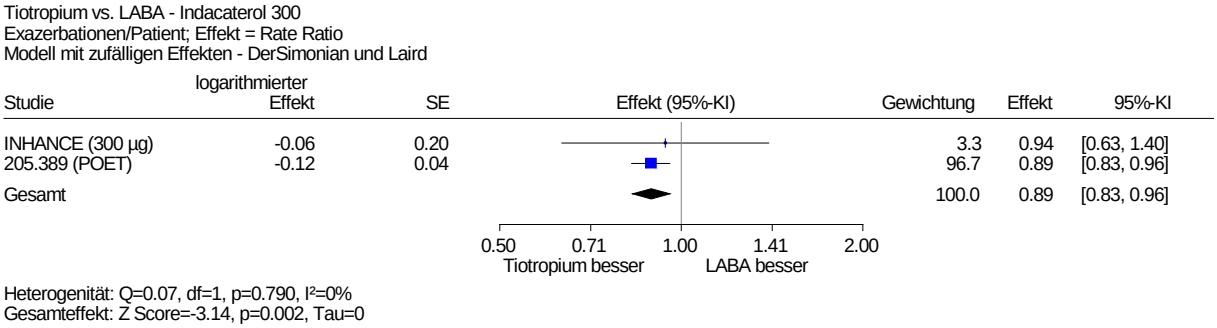
Es ließen sich lediglich die Ergebnisse der Studie POET zusammen mit denen je eines Studienarmes der Studie INHANCE in 2 Meta-Analysen zusammenführen (Abbildung 38 und Abbildung 39). Die beiden Analysen zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium. In den beiden Studien 205.130 und 205.137, die zusammen nur rund ein Zehntel der Patientendaten zu diesem Vergleich stellten, zeigte sich

kein statistisch signifikanter Unterschied, die Effektschätzer zeigten aber jeweils numerisch in Richtung eines Unterschieds zugunsten von Tiotropium. Daher stellten die beiden Studien 205.130 und 205.137 das Ergebnis der beiden Meta-Analysen nicht infrage. Da sich die Bewertung im Wesentlichen auf nur 1 Studie mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial stützt (Studie POET), ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Tiotropium im Vergleich zur Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen.



KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, SE: Standardfehler, vs.: versus

Abbildung 38: Zahl der Exazerbationen – Rate Ratio, Tiotropium vs. LABA (Indacaterol 150 µg)



KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, SE: Standardfehler, vs.: versus

Abbildung 39: Zahl der Exazerbationen – Rate Ratio, Tiotropium vs. LABA (Indacaterol 300 µg)

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 von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit dem LABA 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. LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Tiotropium vs. LABA: 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 zur Wirkstoffklasse LABA. 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

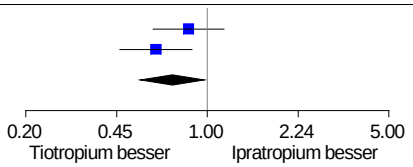
Tiotropium vs. Ipratropium: Häufigkeit von Exazerbationen

Abbildung 40 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 96 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.

Tiotropium vs. Ipratropium
Patienten mit mind. 1 Exacerbation - RR
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Ipratropium n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
205.126A	65/191	39/97		50.5	0.85	[0.62, 1.16]
205.126B	51/165	40/82		49.5	0.63	[0.46, 0.87]
Gesamt	116/356	79/179		100.0	0.73	[0.55, 0.97]



Heterogenität: Q=1.62, df=1, p=0.203, I²=38.3%
Gesamteffekt: Z Score=-2.14, p=0.032, Tau=0.127

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

Abbildung 40: Patienten mit mindestens einer Exazerbation – RR, Tiotropium vs. Ipratropium

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 / Fluticason: Häufigkeit von Exazerbationen und Notwendigkeit von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen

Ergebnisse zur Zahl der Exazerbationen wurden in beiden Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason erhoben. In der Studie INSPIRE wurde darüber hinaus auch der Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und die Notwendigkeit von ambulanten Behandlungen aufgrund von Exazerbationen untersucht.

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer der Studien INSPIRE und Fang 2008 sowie der unklaren Operationalisierung der Zahl der Exazerbationen in der Studie Fang 2008 war eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur Zahl der Exazerbationen nicht sinnvoll möglich. In keiner der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation zeigte sich in der Studie INSPIRE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Notwendigkeit von ambulanten Behandlungen aufgrund von Exazerbationen wurde in der Studie INSPIRE operationalisiert jeweils als Anteil Patienten mit mindestens einem ungeplanten Praxisbesuch, einem ungeplanten Besuch in der Ambulanz oder einem ungeplanten Besuch in der Notaufnahme. Für keine dieser Operationalisierungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

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

Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen wurden in 26 Studien erhoben und berichtet. In 7 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 von 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 von 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-Jahres-Studie UPLIFT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen. Die Ergebnisse aus den 6 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 mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigten zum Endpunkt Patienten mit mindestens einer Exazerbation beim Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA und Tiotropium vs. Ipratropium jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium. Diese Ergebnisse wurden durch die Ergebnisse der Studien zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen unterstützt. Die Ergebnisse einer Studie zum Vergleich von Tiotropium mit dem LABA 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.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA und gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Bei allen weiteren untersuchten Vergleichen zur Häufigkeit von Exazerbationen, nämlich

- Tiotropium / LABA vs. LABA,
- Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason und
- Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

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 22 der 27 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 71 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 6 der 22

bewerteten Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor, und zwar aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips beziehungsweise fehlender Verblindung. Für die Studie INSPIRE wurde das Verzerrungspotenzial bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet.

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	Keine Bewertung, es lagen keine Daten vor.				
205.128	niedrig	Keine Bewertung, es lagen keine 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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[c]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie						
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)[d]	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[e]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[c]	ja	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

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

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 vs. Placebo						
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
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[f]	unklar[a]	ja	ja	hoch

a: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.
b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.
c: Tiotropiumarm unverblindet.
d: Für diesen Endpunkt wurde eine gemeinsame Analyse der Studien 205.254 und 205.255 a-priori geplant.
e: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.
f: 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.

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 19 der 22 Studien mit auswertbaren Daten wurden beide Auswertungen durchgeführt. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte wurde in 14 von 19 Studien, in denen verwertbare Daten vorlagen, auf die jeweilige Expositionszeit (patientenindividuell oder pro Behandlungsgruppe) bezogen.

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 [79]. 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 30: Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen**		**Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**Gruppendifferenz: p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) 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 (MISTRAL)				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 (Tiotropium Rehabilitation 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	

(Fortsetzung)

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

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen**		**Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**Gruppendifferenz: p-Wert**
205.256 (TIPHON)				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)*	
205.259 (SAFE)			RD [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert	Rate Ratio (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)		0,15	
			RD [95 %-KI] (p-Wert)		
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	Rate Ratio (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*	*0* (0)[c]	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	*219*	*4* (1,8)[c]		n. g.	
NVA237A2303 (GLOW 2)				Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre	
Tiotropium	*267*	*12 (4,5)*	n. g.	*0,06*	n. g.
Placebo	*268*	*16 (6,0)*		*0,08*	

(Fortsetzung)

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

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen**		**Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**Gruppendifferenz: p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie					
205.235 (UPLIFT)				Ereignisse pro Patient / Expositionsjahr Mittelwert (SE)	Rate Ratio [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]	Rate Ratio [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 (Respimat) vs. Placebo					
205.254 / 205.255 (gemeinsame Auswertung)[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]	Rate Ratio [95 %-KI] (p-Wert)
Tiotropium	*1939*	161 (8,3)	0,82 *[0,66; 1,02]* (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]	

(Fortsetzung)

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

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen**		**Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**Gruppendifferenz: p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol 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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo					
CQAB149B2335s (INHANCE)					
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 (HandiHaler) 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*	

(Fortsetzung)

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

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen**		**Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen**	
		Anzahl (%)	**Gruppendifferenz (p-Wert)**	**Anzahl**	**Gruppendifferenz: p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol					
205.389 (POET)			RR [95 %-KI] (p-Wert)	Ereignisse pro Gruppe / Summe Expositionsjahre [95 %-KI]	Rater Ratio [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 (HandiHaler) vs. Ipratropium					
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 / 205.126B (gemeinsame Auswertung)[g]					
Tiotropium	n. g.				0,08
Ipratropium	n. g.				
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason					
SCO40036 (INSPIRE)					
			Fisher	Ereignisse pro Gruppe	
Tiotropium	665	*84* (13)	n. g. (0,085)	*126*	n. g.
Sal/ Flu	658	*105* (16)		*152*	

(Fortsetzung)

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

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 [124]).
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 [79] 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 16 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 41 zeigt die Meta-Analyse der 16 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.

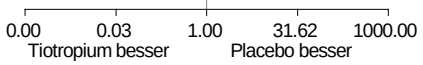
Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium. In die Definition des Ereignisses Exazerbation wurden bei den Studien 205.130 und 205.137 auch Pneumonien eingeschlossen (siehe Tabelle 71 in Anhang F). Da Pneumonien differenzialdiagnostisch von COPD-Exazerbationen abzugrenzen sind [1,125], wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese beiden Studien durchgeführt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium zeigte (siehe Abbildung 97 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 von Tiotropium (siehe Abbildung 98 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).

Tiotropium vs. Placebo - Subgruppen nach Inhalator
Patienten mit mind. 1 Krankenhausauf.
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
Handihaler					
205.130	7/209	13/201	2.2	0.50	[0.20, 1.28]
205.137	7/193	8/199	1.8	0.90	[0.32, 2.53]
205.214 (MISTRAL)	28/497	33/506	7.3	0.86	[0.51, 1.44]
205.230 (Tio Rehabilitation)	3/55	3/53	0.7	0.96	[0.19, 4.99]
205.247	2/103	6/106	0.7	0.33	[0.07, 1.67]
205.256 (TIPHON)	13/266	18/288	3.6	0.77	[0.37, 1.61]
205.259 (SAFE)	51/608	25/305	7.9	1.03	[0.62, 1.69]
205.266	64/914	87/915	17.3	0.72	[0.51, 1.00]
205.270	2/69	3/73	0.6	0.70	[0.11, 4.30]
205.365	0/238	4/219	0.2	0.10	[0.01, 1.88]
FOR258F2402	5/221	3/209	0.9	1.59	[0.38, 6.74]
CQAB149B2335s (INHANCE)	7/415	11/418	2.1	0.63	[0.24, 1.65]
NVA237A2303 (GLOW 2)	12/267	16/268	3.3	0.74	[0.34, 1.60]
Respimat					
205.254/255	39/670	44/653	9.9	0.86	[0.55, 1.34]
205.372	161/1939	198/1953	41.2	0.80	[0.65, 1.00]
Alle					
Gesamt	401/6664	472/6366	100.0	0.79	[0.69, 0.91]

Heterogenität: Q=6.79, df=14, p=0.943, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.24, p=0.001, Tau=0



Heterogenität zwischen Studienpools (Meta-Regression): F=0.12, df=(1,13), p=0.739

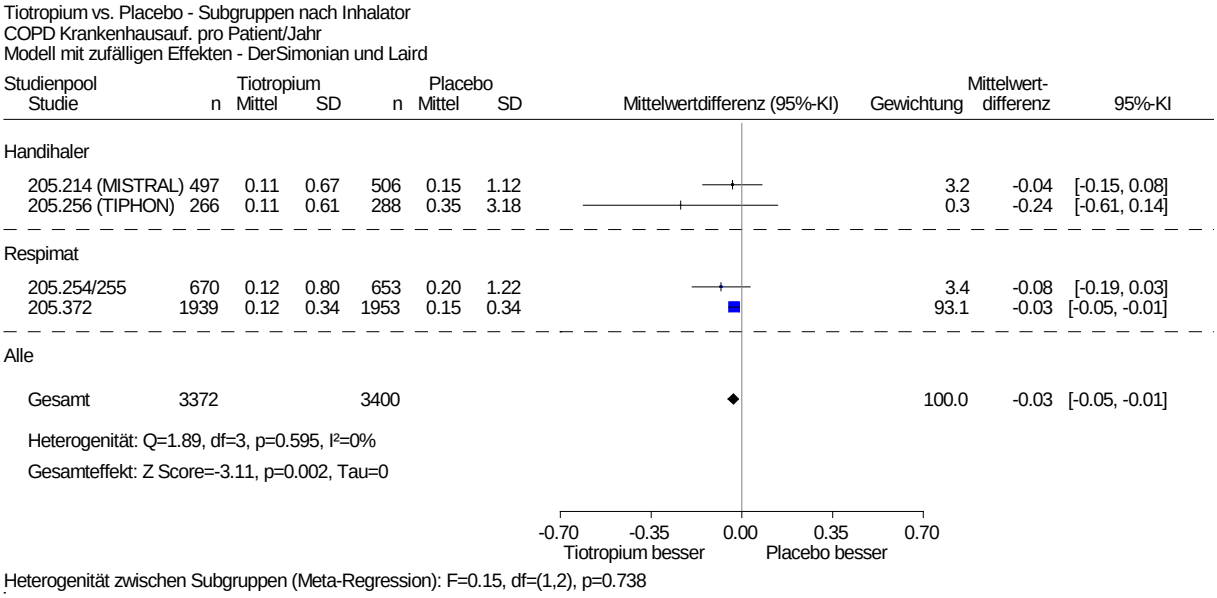
KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 41: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen, Tiotropium vs. Placebo

Zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen lagen aus 13 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 42 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 von Tiotropium.

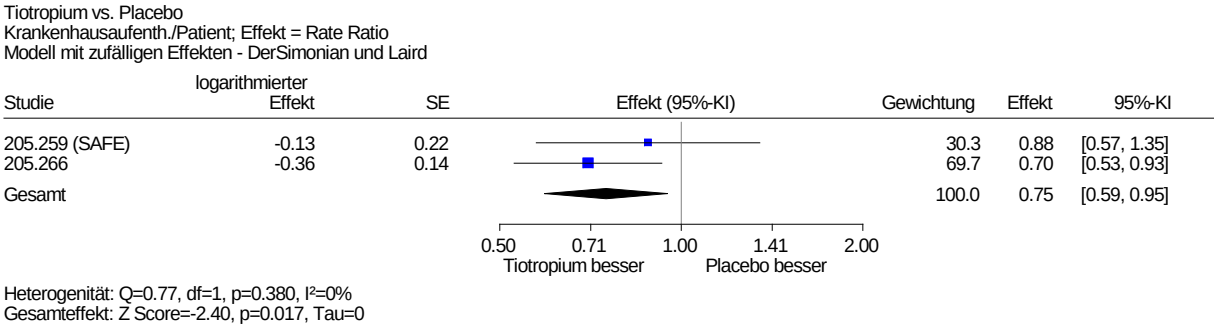


KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 42: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr, Tiotropium vs. Placebo

Abbildung 43 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, ausgewertet mittels Poisson-Regression als Rate Ratio, für die Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten (Applikation mit dem HandiHaler).

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



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

Abbildung 43: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Jahr – Rate Ratio: Tiotropium vs. Placebo

Die Ergebnisse der weiteren 6 Studien, die Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit Placebo verglichen (205.130, 205.137, 205.230, 205.247, 205.270, NVA237A2303), 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 von 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 42 und Abbildung 43) 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 / LABA vs. LABA: 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 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 einem LABA gegeben wird, hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

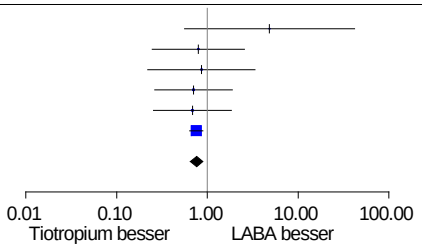
Tiotropium vs. LABA: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Abbildung 44 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen.

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

Tiotropium vs. LABA
Patienten mit mind. 1 Krankenhausauf.
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
FOR258F2402	5/221	1/210	0.6	4.84	[0.56, 41.76]
INHANCE (150 µg)	4/208	10/416	1.9	0.80	[0.25, 2.57]
INHANCE (300 µg)	3/207	7/416	1.4	0.86	[0.22, 3.36]
205.130	7/209	10/213	2.7	0.70	[0.26, 1.88]
205.137	7/193	10/192	2.6	0.68	[0.26, 1.84]
205.389 (POET)	262/3707	336/3669	90.9	0.75	[0.64, 0.89]
Gesamt	288/4745	374/5116	100.0	0.76	[0.65, 0.89]



Heterogenität: Q=2.95, df=5, p=0.708, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.33, p<0.001, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten , N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 44: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen: Tiotropium vs. LABA

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

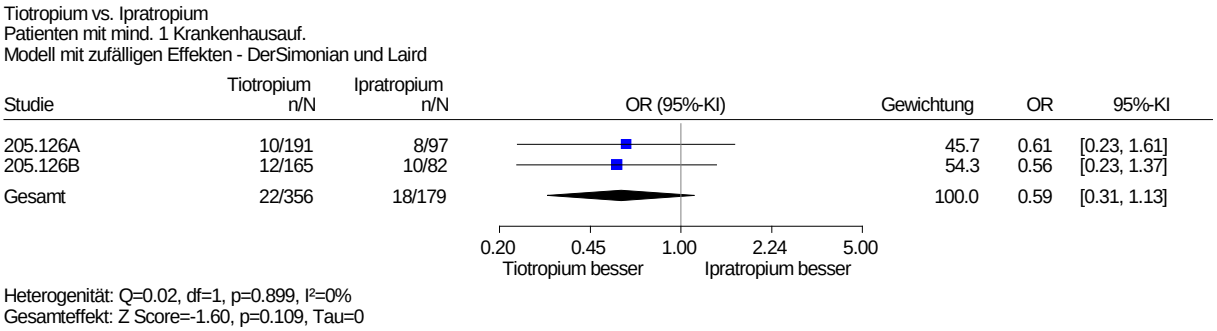
Die Studie POET zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium, während die Studien 205.130 und 205.137 kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigten. Die Ergebnisse der Studie POET basierten jedoch auf rund 10-mal so vielen Patienten wie die der beiden anderen Studien. Darüber hinaus wies auch das Ergebnis der beiden Studien ohne statistisch signifikantes Ergebnis in Richtung eines numerischen Unterschiedes zugunsten von 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 LABA 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Tiotropium vs. Ipratropium: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Abbildung 45 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.



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

Abbildung 45: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen: Tiotropium vs. Ipratropium

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 / Fluticason: Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

In der Studie INSPIRE zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen fanden sich keine Angaben zur statistischen Signifikanz des Ergebnisses. Eine eigene Berechung eines p-Wertes war anhand der verfügbaren Daten nicht möglich. Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen

Daten zur Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen wurden in 24 Studien erhoben und in 22 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 von 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 mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigten zum Endpunkt Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen beim Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Bei allen weiteren untersuchten Vergleichen, nämlich

- Tiotropium / LABA vs. LABA,
- Tiotropium vs. Ipratropium und
- Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

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 25 Studien erhoben, darunter auch 2 Studien mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten, die Tiotropium mit Placebo verglichen. In 21 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 mit Placebo, mit der Wirkstoffklasse LABA und mit Ipratropium, der Kombination aus Tiotropium und dem LABA Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason mit 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 der Wirkstoffklasse LABA und gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Inhalator: HandiHaler) und
- ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Inhalator: HandiHaler).

5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In insgesamt 21 der 27 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 EuroQol 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 70 in Anhang F).

In allen 21 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 15 der 21 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 [126]. 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 19 der 21 Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor, in erster Linie aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. fehlender Verblindung. Für die Studie INSPIRE wurde das Verzerrungspotenzial bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet.

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 (HandiHaler) vs. Placebo						
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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[c]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**						
Fang 2008	hoch[d]	nein[e]	nein[b]	nein[f]	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie						
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	nein: Score, Responder[g] zeitliche Veränderung Score[b]	ja	ja	hoch
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	nein: Score[b] Responder[g]	ja	ja	hoch
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo						
205.254	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
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 (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[h]	nein[b]	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[c]	nein[a,b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130	niedrig	ja	nein[a,b]	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium						
205.126A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.126B	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[i]	Score: nein[g] Responder: unklar[j]	ja	ja	hoch

a: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) >5 Prozentpunkte.
b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.
c: Tiotropiumarm unverblindet.
d: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Zuteilungsverdeckung unklar.
e: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung.
f: Trotz ITT-Definition in der Methodik wurden nur die PP-Analysen berichtet.
g: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.
h: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.
i: 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.
j: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.

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-Scores 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.

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) vs. Placebo						
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*	*59,0 (1,2)*[c]	*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*	*63,8 (1,2)*[c]	*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*	*36,3 (1,3)*[c]	*35,8 (1,1)*	n. g.		

(Fortsetzung)

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*	*57,9 (1,7)*[c]	*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.		

(Fortsetzung)

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 Rehabilitation 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.		

(Fortsetzung)

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**
205.247						
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.		

(Fortsetzung)

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)*		

(Fortsetzung)

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.		

(Fortsetzung)

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**
NVA237A2303 (GLOW 2)						
Total Score						
Tiotropium	*251*	*51,8 (16,5)*	*41,3 (1,0)*	n. g.	*-2,84 [-5,11; -0,57]*[d]*; 0,014*	
Placebo	*248*	*50,9 (17,2)*	*44,2 (1,0)*	n. g.		
Subskala Symptome						
Tiotropium	*253*	*64,7 (20,2)*	*48,5 (1,5)*	n. g.	*-4,45 [-7,69; -1,21]*[d]*; 0,007*	
Placebo	*249*	*64,0 (19,8)*	*53,0 (1,6)*	n. g.		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	*251*	*68,1 (18,5)*	*57,0 (1,2)*	n. g.	*-3,30 [-6,03; -0,57]*[d]*; 0,018*	
Placebo	*248*	*65,4 (20,1)*	*60,3 (1,3)*	n. g.		
Subskala Belastung						
Tiotropium	*252*	*38,5 (18,5)*	*30,1 (1,1)*	n. g.	*-1,99 [-4,44; 0,47]*[d]*; 0,112*	
Placebo	*248*	*38,5 (19,1)*	*32,1 (1,1)*	n. g.		

(Fortsetzung)

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 vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**						
Fang 2008						
Total Score						
Tiotropium	32	45 (10)[e]	41,2[f] (2,4)[e]	n. g.	n. g. vs. unbehandelt	n. s. vs. Sal / Flu
Tiotropium + Sal / Flu	33	45 (10)[e]	38,4[f] (2,5)[e]	n. g.	p < 0,01 vs. Sal / Flu	
Sal / Flu	32	46 (11)[e]	42,9[f] (2,6)[e]	n. g.		
Unbehandelt	29	45 (10)[e]	44,9[f] (0,4)[e]	n. g.		

(Fortsetzung)

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) vs. Placebo- Langzeitstudie						
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]		

(Fortsetzung)

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**
205.368 (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.		

(Fortsetzung)

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 (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.		

(Fortsetzung)

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.		

(Fortsetzung)

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**
205.372						
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*	*58,6 (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)*		

(Fortsetzung)

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**
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.		

(Fortsetzung)

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) vs. Formoterol vs. Tiotropium/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.		

(Fortsetzung)

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 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. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)						
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.		*3,0 [0,4; 5,7]; 0,024*[h]
Placebo	*322*	*55,6 (23,4)*	49,0 (1,2)	n. g.		

(Fortsetzung)

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.		

(Fortsetzung)

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) vs. Salmeterol 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.		

(Fortsetzung)

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.		

(Fortsetzung)

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) vs. Ipratropium						
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.		

(Fortsetzung)

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**
205.126B						
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.		
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.		

(Fortsetzung)

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) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)						
Total Score						
Tiotropium	353	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		n. g.[g]
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		
Subskala Symptome						
Tiotropium	353	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		n. g.[g]
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		
Subskala Aktivität						
Tiotropium	353	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		n. g.[g]
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		
Subskala Belastung						
Tiotropium	353	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		n. g.[g]
Salmeterol / Fluticason	377	n. g.[g]	n. g.[g]	n. g.[g]		

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: mittlerer SGRQ-Score (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: 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 [106].

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

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

Studie **Subskala**	**N[a]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SE)**	**Jährliche Zunahme[b] von Monat 6 bis Ende der Behandlung Mittelwert (SE)**	**Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo				
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[c]
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[c]*
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 ≥ 4)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Responder Anzahl (%)**	**Gruppenunterschied Test vs. Placebo OR [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test vs. Aktivkontrolle OR [KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo				
205.230 (Tiotropium Rehabilitation 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)*		
NVA237A2303 (GLOW 2)				
Tiotropium	*251*	*149 (59,4)*	*1,4 [0,97; 2,02]; 0,069*	–
Placebo	*248*	*126 (50,8)*		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie				
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 (Respimat) vs. Placebo				
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)		

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)				
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 (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. 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)*		
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason				
SCO40036 (INSPIRE)				
Tiotropium	626[c]	169 (27)	-	n. g. [n. g.] 0,060[d]
Sal / Flu	603[c]	193 (32)		

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

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.
c: Patientenzahlen aus Prozentangaben und Responderraten zurückgerechnet.
d: eigene Berechnung, Fisher‘s exakter Test.

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

Tiotropium vs. Placebo: SGRQ

Abbildung 46 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo beziehungsweise vs. keine Behandlung (Fang 2008) zum mittleren SGRQ-Total-Score für die 16 Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten.

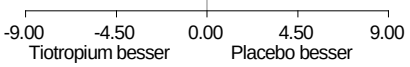
Da der Interaktionstest aus der Metaregression keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte ($p > 0{,}2$), wurden die Studien gemeinsam bewertet.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von 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 47). 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).

Tiotropium vs. Placebo
SGRQ - Total Score; Effekt=Mittelwertdifferenz
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool Studie	Effekt	SE	Gewichtung	Effekt	95%-KI
Handihaler					
205.117	-3.44	1.11	5.2	-3.44	[-5.62, -1.26]
205.128	-4.08	1.18	4.6	-4.08	[-6.39, -1.77]
205.130	-2.71	1.30	3.8	-2.71	[-5.26, -0.16]
205.137	-2.82	1.36	3.5	-2.82	[-5.49, -0.15]
205.230 (Tio Rehabilitation)	-4.44	2.28	1.2	-4.44	[-8.91, 0.03]
205.247	-1.37	1.91	1.8	-1.37	[-5.11, 2.37]
205.256 (TIPHON)	-4.19	1.27	4.0	-4.19	[-6.68, -1.70]
205.259 (SAFE)	-2.80	1.00	6.5	-2.80	[-4.76, -0.84]
FOR258F2402	-1.90	1.30	3.8	-1.90	[-4.45, 0.65]
CQAB149B2335s (INHANCE)	-1.00	0.92	7.6	-1.00	[-2.80, 0.80]
Fang 2008	-3.70	1.76	2.1	-3.70	[-7.15, -0.25]
NVA237A2303 (GLOW 2)	-2.84	1.16	4.8	-2.84	[-5.10, -0.58]
Respimat					
205.254	-3.27	1.00	6.5	-3.27	[-5.22, -1.32]
205.255	-3.71	1.05	5.8	-3.71	[-5.77, -1.65]
205.372	-2.94	0.47	29.3	-2.94	[-3.86, -2.02]
1205.14	-3.45	0.83	9.3	-3.45	[-5.07, -1.82]
Alle					
Gesamt			100.0	-2.97	[-3.47, -2.48]

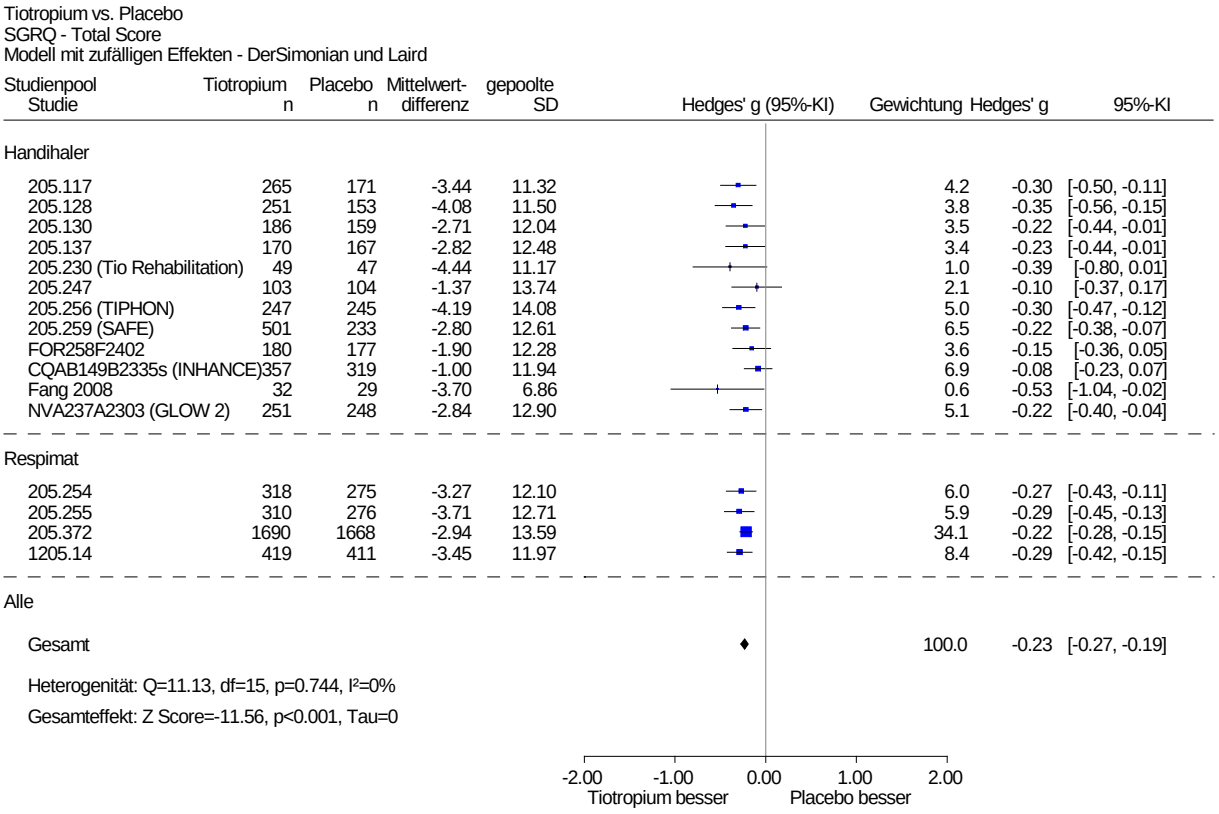
Heterogenität: Q=9.55, df=15, p=0.847, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-11.71, p<0.001, Tau=0



Heterogenität zwischen Studienpools (Meta-Regression): F=0.57, df=(1,14), p=0.464

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

Abbildung 46: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung)



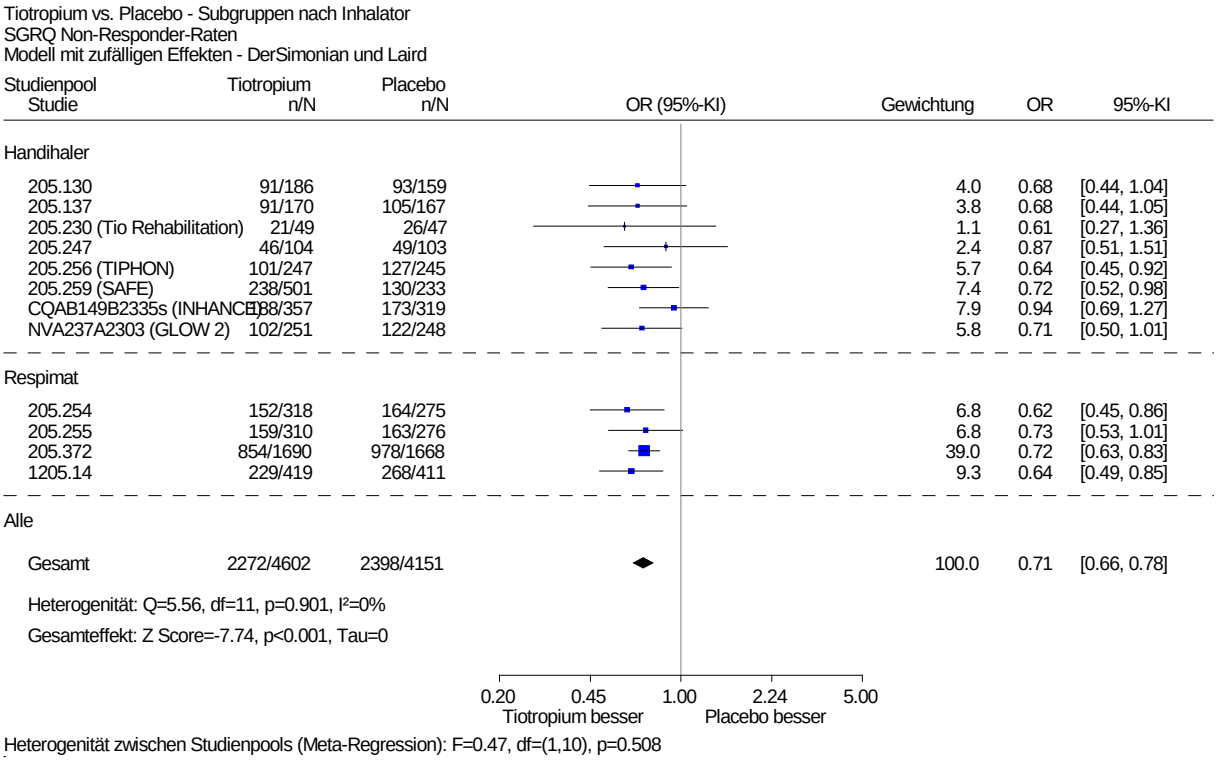
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 47: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Placebo (Studie Fang 2008: vs. keine Behandlung) – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung)

Abbildung 48 zeigt die Meta-Analyse der 12 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 von Tiotropium: OR 1,41 [95 %-KI 1,28; 1,52]; $p < 0,001$. (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung wird das Ergebnis in Abbildung 48 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 16 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-Scores ebenfalls in Richtung Tiotropium zeigen, wird der mögliche Einfluss dieser Studien auf das Ergebnis der Responderanalysen als gering angesehen. Von den 12 Studien wiesen 11 Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf. In der einzigen Studie mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial (Studie 1205.14)

zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium. Die Effekte der übrigen Studien streuten um diesen Effekt, ohne dass eine eindeutige Richtung erkennbar war. Unter der Annahme, dass der Effekt in der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial unverzerrt geschätzt wurde, und bei gemeinsamer Betrachtung der geringen Heterogenität in der Meta-Analyse sowie der großen Zahl der übrigen Studien wird der Einfluss des hohen Verzerrungspotenzials der übrigen Studien auf das Ergebnis als gering bewertet. Daher ergibt sich insgesamt ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der SGRQ-Responder (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).



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

Abbildung 48: 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.)

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 von 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-Scores 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-Scores 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-Scores im zeitlichen Verlauf der Studie für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Tiotropium / LABA vs. LABA: SGRQ

Hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total-Scores zu Studienende zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. eine 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 einem LABA 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. LABA: SGRQ

SGRQ zu Studienende

Abbildung 49 zeigt die Meta-Analyse der 4 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum mittleren SGRQ-Total-Score zu Studienende.

In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Daher war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Als erklärender Faktor für diese Heterogenität kam möglicherweise der Wirkstoff in der Vergleichsgruppe in Betracht. Daher wurden die Einzelwirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der LABA einzeln betrachtet. Das Verzerrungspotenzial z. B. durch fehlende Verblindung kann nicht der erklärende Faktor sein, da alle 4 Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial haben.

Tiotropium vs. Formoterol: SGRQ zu Studienende

In der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium vs. Formoterol zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tiotropium vs. Indacaterol: SGRQ zu Studienende

Abbildung 50 zeigt die Meta-Analyse zum mittleren SGRQ-Total-Score zu Studienende der Studie INHANCE zum Vergleich Tiotropium vs. Indacaterol. Das Ergebnis der Analyse war statistisch signifikant zuungunsten von 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 51). Das 95 %-Konfidenzintervall für die gepoolte Effektgröße lag größtenteils unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Tiotropium vs. Salmeterol: SGRQ zu Studienende

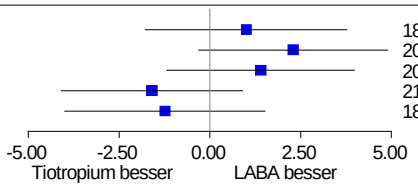
Abbildung 52 zeigt die Meta-Analyse zum mittleren SGRQ-Total-Score zu Studienende der Studien zum Vergleich von Tiotropium mit dem LABA Salmeterol. Das Ergebnis der Analyse war nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassung Tiotropium vs. LABA: SGRQ zu Studienende

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium und der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total-Scores zu Studienende.

Tiotropium vs. LABA
SGRQ - Total Score
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	LABA n	LABA Mittel	LABA SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
FOR258F2402	180	39.20	13.42	176	38.20	13.27	18.8	1.00	[-1.77, 3.77]
INHANCE (150 µg)	179	39.40	14.36	346	37.10	14.51	20.4	2.30	[-0.30, 4.90]
INHANCE (300 µg)	178	39.40	14.36	360	38.00	14.42	20.5	1.40	[-1.18, 3.98]
205.130	186	40.26	12.27	187	41.86	12.31	21.4	-1.60	[-4.09, 0.89]
205.137	170	40.46	12.91	167	41.70	12.92	18.9	-1.24	[-4.00, 1.52]



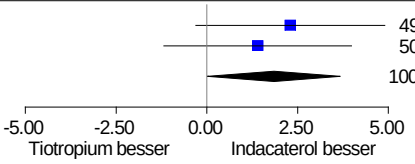
Heterogenität: Q=6.63, df=4, p=0.157, I²=39.7%

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 49: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. LABA

Tiotropium vs. Indacaterol
SGRQ - Total Score
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

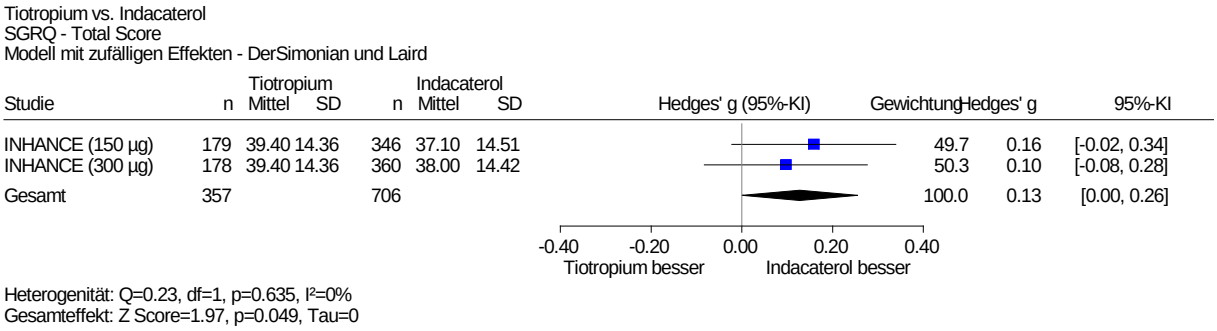
Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	Indacaterol n	Indacaterol Mittel	Indacaterol SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	179	39.40	14.36	346	37.10	14.51	49.7	2.30	[-0.30, 4.90]
INHANCE (300 µg)	178	39.40	14.36	360	38.00	14.42	50.3	1.40	[-1.18, 3.98]
Gesamt	357			706			100.0	1.85	[0.01, 3.68]



Heterogenität: Q=0.23, df=1, p=0.630, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.98, p=0.048, Tau=0

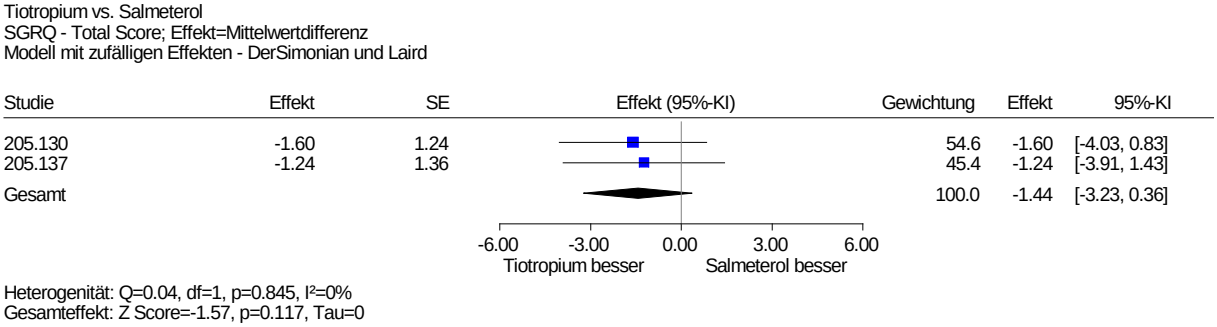
KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 50: SGRQ – Total Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol



KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 51: SGRQ – Total Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Relevanzbewertung)



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

Abbildung 52: SGRQ – Total Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol

SGRQ-Responderanalysen

Abbildung 53 zeigt die Meta-Analyse der SGRQ-Responderanalysen der 4 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA.

In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Daher war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Als erklärender Faktor für diese Heterogenität kam möglicherweise der Wirkstoff in der Vergleichsgruppe in Betracht. Daher wurden die Einzelwirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der LABA einzeln betrachtet. Das Verzerrungspotenzial der Studien, z. B. durch fehlende Verblindung, kann nicht der erklärende Faktor sein, da alle 4 Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial haben.

Tiotropium vs. Indacaterol: SGRQ-Responderanalysen

Abbildung 54 zeigt die Meta-Analyse der SGRQ-Responderanalysen der 2 Vergleiche der Studie INHANCE, d. h. von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit 2 verschiedenen Dosierungen des LABA Indacaterol. Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Tiotropium: OR 0,73 [95 %-KI 0,56; 0,94]; $p < 0,016$. (Aus

Gründen der einheitlichen Darstellung wird das Ergebnis in Abbildung 54 als Non-Responder gezeigt, d. h. als Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Total-Scores < 4). Dieses Ergebnis resultiert aus einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol hinsichtlich des Anteils der SGRQ-Responder.

Tiotropium vs. Salmeterol: SGRQ-Responderanalysen

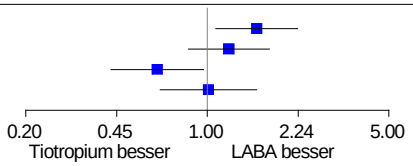
Abbildung 55 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit dem LABA Salmeterol zum Anteil der SGRQ-Responder (aus Gründen der einheitlichen Darstellung als Non-Responder dargestellt). Hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2). Es ließ 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 dem LABA Salmeterol hinsichtlich des Anteils der SGRQ-Responder.

Zusammenfassung Tiotropium vs.LABA: SGRQ

Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen zum mittleren SGRQ-Total-Score zu Studienende und zu den vorhandenen SGRQ-Responderanalysen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Tiotropium vs. LABA
SGRQ Non-Responderraten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
INHANCE (150 µg)	95/179	146/346		26.0	1.55	[1.08, 2.23]
INHANCE (300 µg)	93/178	171/360		26.1	1.21	[0.84, 1.73]
205.130	91/186	112/187		24.3	0.64	[0.43, 0.97]
205.137	91/170	89/167		23.6	1.01	[0.66, 1.55]



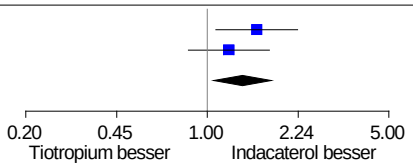
Heterogenität: Q=10.47, df=3, p=0.015, I²=71.3%

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Non-Responder, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 53: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. LABA (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)

Tiotropium vs. Indacaterol
SGRQ Non-Responderraten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Indacaterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
INHANCE (150 µg)	95/179	146/346		49.5	1.55	[1.08, 2.23]
INHANCE (300 µg)	93/178	171/360		50.5	1.21	[0.84, 1.73]
Gesamt	188/357	317/706		100.0	1.37	[1.06, 1.77]



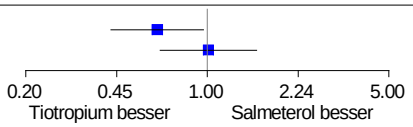
Heterogenität: Q=0.90, df=1, p=0.342, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.40, p=0.016, Tau=0

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

Abbildung 54: SGRQ-Non-Responder, Tiotropium vs. Indacaterol (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)

Tiotropium vs. Salmeterol
SGRQ Non-Responder-Raten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	91/186	112/187		51.0	0.64	[0.43, 0.97]
205.137	91/170	89/167		49.0	1.01	[0.66, 1.55]



Heterogenität: Q=2.25, df=1, p=0.134, I²=55.5%

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

Abbildung 55: 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)

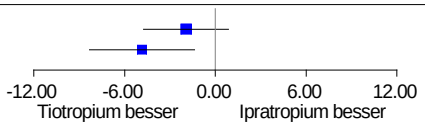
Tiotropium vs. Ipratropium: SGRQ

Abbildung 56 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)

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
205.126A	-1.94	1.43		56.4	-1.94	[-4.74, 0.86]
205.126B	-4.86	1.77		43.6	-4.86	[-8.33, -1.39]



Heterogenität: Q=1.65, df=1, p=0.199, I²=39.3%

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

Abbildung 56: SGRQ – Total Score: Tiotropium vs. Ipratropium

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason: SGRQ

Hinsichtlich des mittleren SGRQ-Total-Scores lagen zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason nur für die Studie Fang 2008 verwertbare Daten vor. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ergebnisse zu SGRQ-Responderanalysen wurden nur für die Studie INSPIRE berichtet. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum SGRQ

Daten zum SGRQ wurden in 21 Studien erhoben.

In den beiden Auswertungen des SGRQ zum Vergleich von Tiotropium vs. Placebo der Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp. In der Meta-Analyse des mittleren SGRQ-Total-Scores wurde der Effekt als nicht relevant angesehen. In der Responderanalyse zu diesem Endpunkt zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium. Von den 12 Studien wiesen 11 Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Einfluss des hohen Verzerrungspotenzials auf das Ergebnis der Meta-Analyse wurde als gering angesehen, sodass sich insgesamt ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Tiotropium ableiten ließ. 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. Zusammenfassend ergibt sich für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ.

Beim Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit der Wirkstoffklasse LABA zeigte sich in der Meta-Analyse zum mittleren SGRQ-Total-Score und in der Responderanalyse jeweils eine bedeutsame Heterogenität, die durch den Wirkstoff der

Vergleichsgruppe bzw. durch die fehlende Verblindung von Tiotropium erklärt werden konnte. In daraufhin durchgeführten separaten Analysen zum Vergleich mit Formoterol, Indacaterol bzw. Salmeterol (mittlere Änderung des SGRQ) beziehungsweise gegenüber Salmeterol (SGRQ-Responderanalysen) zeigte sich entweder kein statistisch signifikanter Unterschied, ein irrelevanter Effekt konnte nicht sicher ausgeschlossen werden oder es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität in der Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung. In der Responderanalyse des Vergleichs Tiotropium vs. Indacaterol zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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 / LABA vs. LABA,
- Tiotropium vs. Ipratropium und
- Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. 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 70 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 (HandiHaler) 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 (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 Prozentpunkte.
b: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.

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.

Tabelle 36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36

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**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo					
205.117					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
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 „psychische 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 „körperliche Funktionsfähigkeit“					
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 „körperliche 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 „körperliche 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 „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
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 „Vitalität“					
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 „soziale Funktionsfähigkeit“					
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 „emotionale 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 „psychisches 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)*		

(Fortsetzung)

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 „psychische 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 „körperliche Funktionsfähigkeit“					
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 „körperliche 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 „körperliche 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 „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
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 „Vitalität“					
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 „soziale Funktionsfähigkeit“					
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 „emotionale 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 „psychisches 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)*		

(Fortsetzung)

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**
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo					
1205.14					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Tiotropium	*417*	*38,1 (8,6)[c]*	*39,6 (0,3)*	*1,92 [1,08; 2,76][d]; < 0,001*	
Placebo	*410*	*37,9 (8,7)[c]*	*37,7 (0,3)*		
Summenscore „psychische 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 „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Tiotropium	*417*	*51,1 (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 „körperliche Rollenfunktion“					
Tiotropium	*417*	*54,9 (27,1)[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 „körperliche 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 „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
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 „Vitalität“					
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 „soziale Funktionsfähigkeit“					
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 „emotionale 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 „psychisches 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)*		

(Fortsetzung)

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**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium					
205.126A					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
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 „psychische 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 „körperliche Funktionsfähigkeit“					
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 „körperliche 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 „körperliche 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 „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
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 „Vitalität“					
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 „soziale Funktionsfähigkeit“					
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 „emotionale 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 „psychisches 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)*		

(Fortsetzung)

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**
205.126B					
Summenscore „körperliche 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 „psychische 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 „körperliche Funktionsfähigkeit“					
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 „körperliche 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 „körperliche 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 „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
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 „Vitalität“					
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 „soziale Funktionsfähigkeit“					
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 „emotionale 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 „psychisches 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)*		

(Fortsetzung)

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

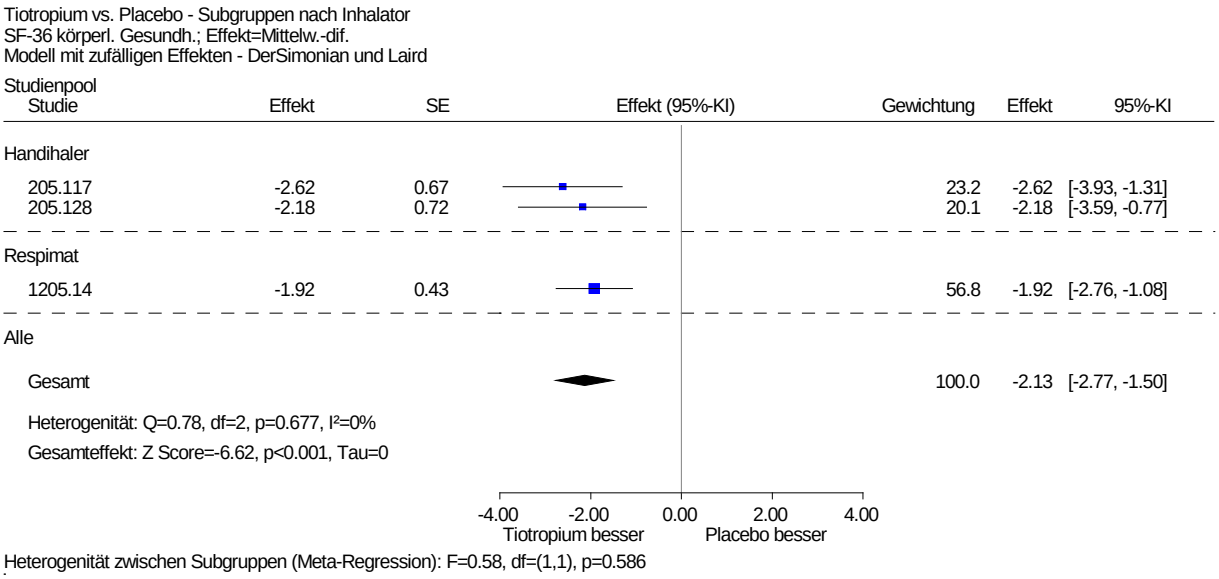
Tiotropium vs. Placebo: SF-36

Abbildung 57 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.

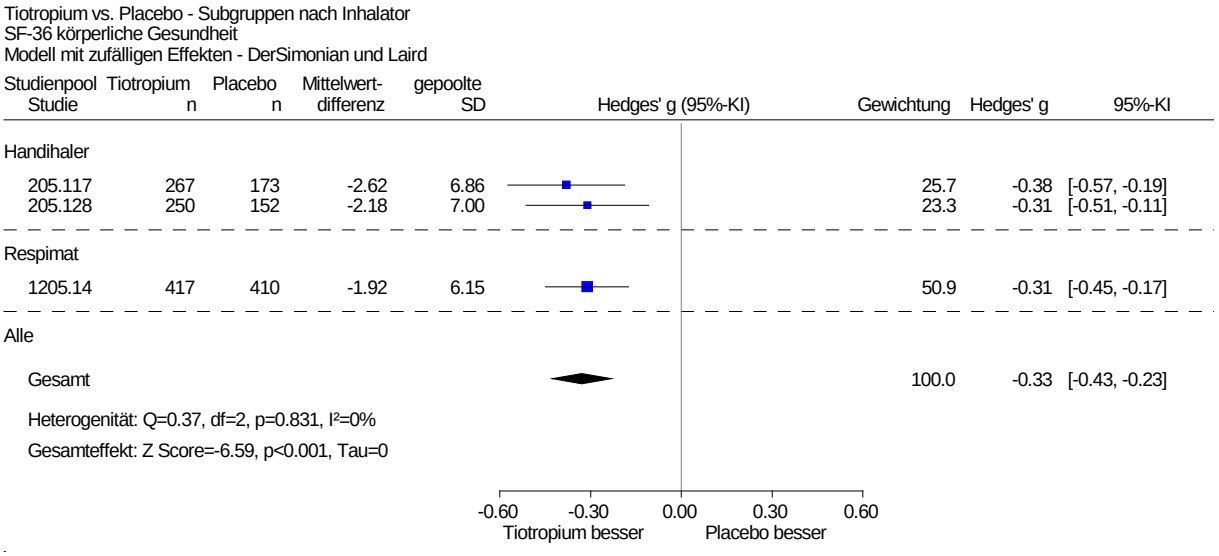
Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges’ g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 58, 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).



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

Abbildung 57: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)



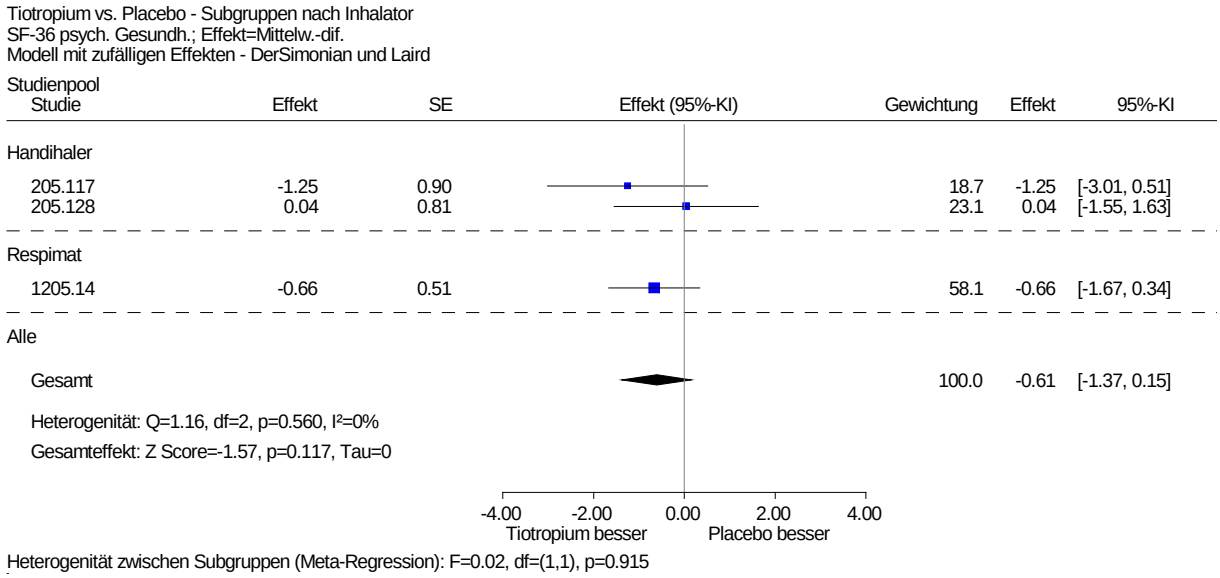
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 58: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Placebo – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

Abbildung 59 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.



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

Abbildung 59: SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“, Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

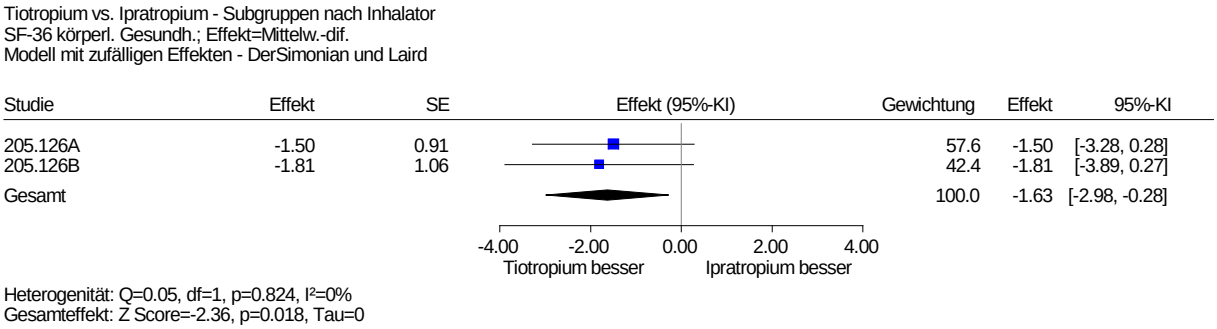
Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Tiotropium vs. Ipratropium: SF-36

Abbildung 60 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Endpunkt SF-36-Summenscore „körperliche Gesundheit“.

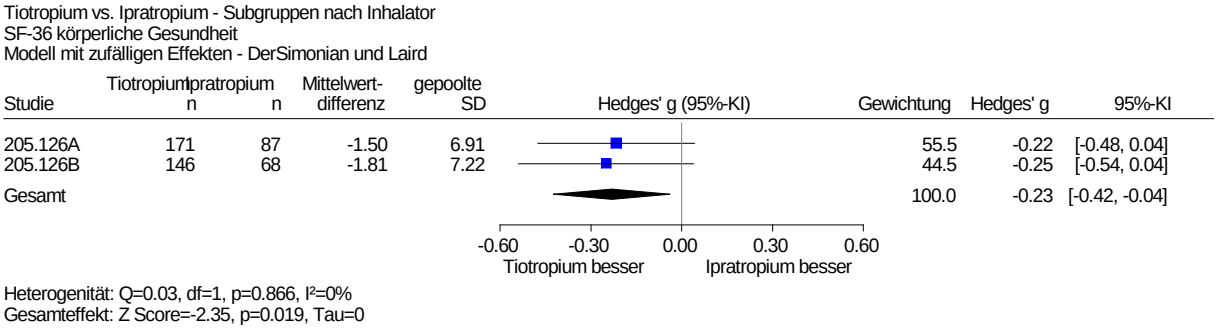
Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium. Hierbei stellte sich die Frage nach der Relevanz dieses Effekts. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges’ g) zurückgegriffen (siehe Abbildung 61, 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.



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

Abbildung 60: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Ipratropium (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

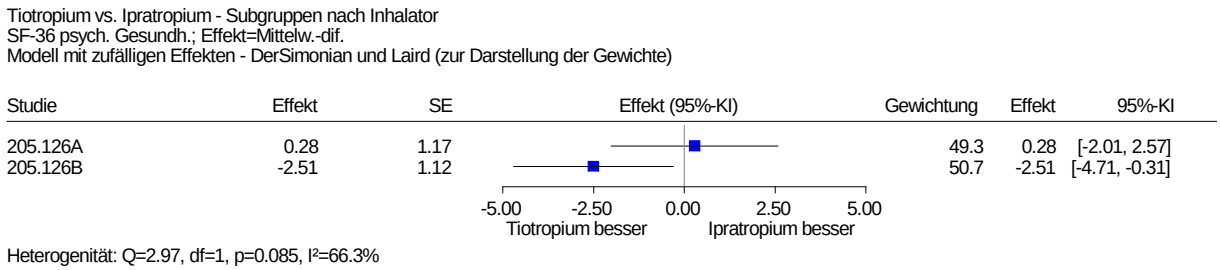


KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 61: SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“, Tiotropium vs. Ipratropium – Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz (Relevanzbewertung) (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

Abbildung 62 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.



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

Abbildung 62: SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“, Tiotropium vs. Ipratropium (aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert)

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 von 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 EuroQol 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 70 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) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[a]	nein[b,c]	ja	ja	hoch

a: Tiotropiumarm unverblindet.
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.

Die Ergebnisse zum EQ-5D finden sich in Tabelle 38. Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

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 (INHANCE)						
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

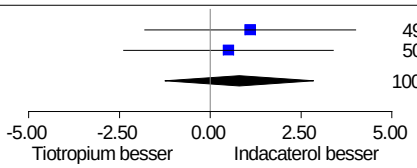
Hinsichtlich des EQ-5D zeigte sich in der Studie INHANCE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D.

Tiotropium vs. LABA: EQ-5D

Abbildung 63 zeigt die Meta-Analyse zum EQ-5D-Score der 2 Vergleiche der Studie INHANCE, d. h. von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit 2 verschiedenen Dosierungen des LABA Indacaterol. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D, gegenüber der Wirkstoffklasse LABA.

Tiotropium vs. Indacaterol
EQ-5D
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	Indacaterol n	Indacaterol Mittel	Indacaterol SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	176	-2.40	15.60	350	-3.50	16.80	49.7	1.10	[-1.80, 4.00]
INHANCE (300 µg)	176	-2.40	15.60	360	-2.90	16.80	50.3	0.50	[-2.39, 3.39]
Gesamt	352			710			100.0	0.80	[-1.25, 2.84]



Heterogenität: Q=0.08, df=1, p=0.774, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.77, p=0.444, Tau=0

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

Abbildung 63: EQ-5D – Score: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol

Zusammenfassung der Ergebnisse zum EQ-5D

Daten zum EQ-5D wurden in 1 Studie erhoben, die Tiotropium mit Placebo und mit dem LABA 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 20 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 mit Placebo, mit der Wirkstoffklasse LABA und mit Ipratropium sowie der Kombination aus Tiotropium und dem LABA Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason mit Salmeterol und Fluticason folgende Bewertungen:

- 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 Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ (jeweils unabhängig vom Inhalator)
- ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ

5.3.4 Körperliche Belastbarkeit

Insgesamt 15 der 27 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) vs. Placebo						
205.365	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.						

Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Laufband-Ergometrie

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						
205.230 (Tiotropium Rehabilitation Study)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie						
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
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 (HandiHaler) 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 (HandiHaler) vs. Placebo						
205.247	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[b]	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[c]	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium						
Jia 2008	hoch[d]	nein[e]	nein[f]	ja	ja	hoch

a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.
b: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.
c: Tiotropiumarm 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.

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 70 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.

Tabelle 43: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Schrittzahl pro Tag, erhoben mit einem Aktivitätsmonitor (SenseWear)

Studie	**N[a]**	**Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn (SE)**	**Gruppenunterschied Test minus Placebo Differenz [KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) 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).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
b: Werte adjustiert nach Zentrum und Baseline.

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

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 70 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.

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 (HandiHaler) vs. Placebo				
205.230[c] (Tiotropium Rehabilitation 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 (HandiHaler) vs. Placebo (Langzeitstudie)				
205.368 (EXACTT)[e]				RoM:
Tiotropium	*239*	*335,9 (175,1)[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 70 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.

Tabelle 45: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Shuttle-Gehtest

Studie **Intervention**	**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 (HandiHaler) vs. Salmeterol 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

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 70 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.

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. Placebo					
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. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo					
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. Indacaterol 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)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: 6-Minuten-Gehtest (Fortsetzung)

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. Ipratropium					
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).

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
b: Adjustierte Werte.
c: Standardabweichung.

For: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

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 von Tiotropium.

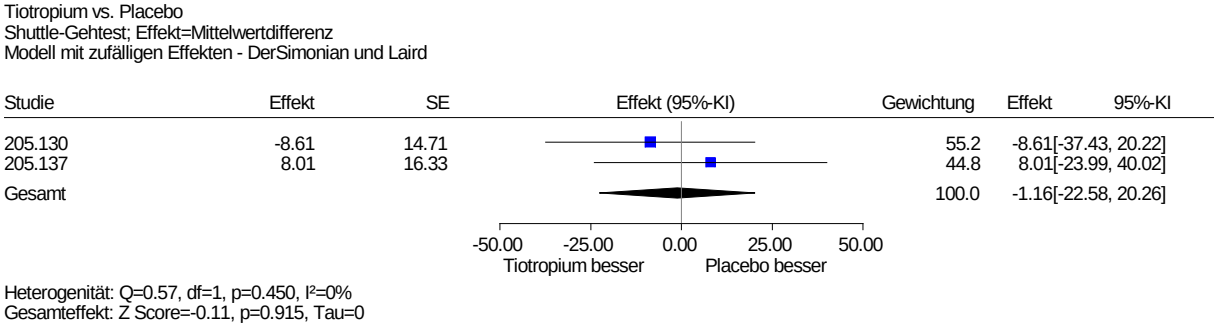
In der Studie EXACTT, die eine Studiendauer von 2 Jahren hatte und 5-mal so viele Patienten wie die Studie 205.230 einschloss, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und Placebo.

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 64 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.

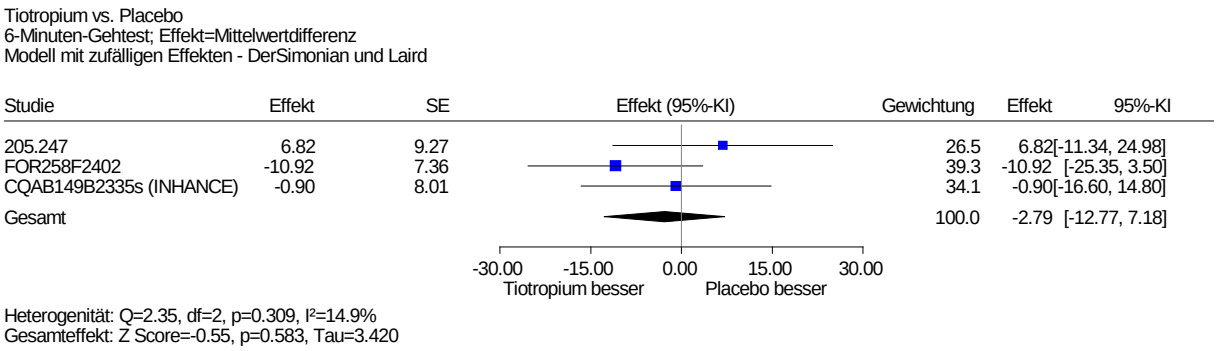


KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, vs.: versus

Abbildung 64: Shuttle-Gehtest: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)

6-Minuten-Gehtest

Abbildung 65 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.



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

Abbildung 65: 6-Minuten-Gehtest: Tiotropium vs. Placebo (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)

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 von 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-Jahres-Studie 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 / LABA vs. LABA: 6-Minuten-Gehtest

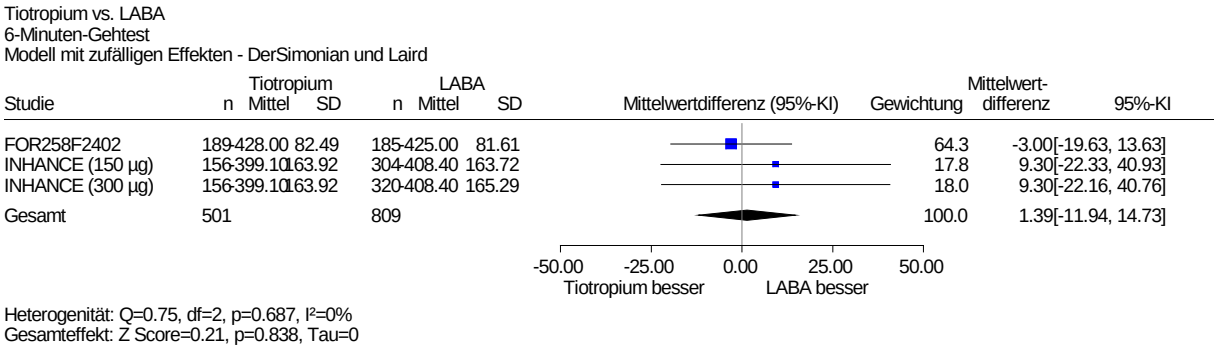
Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. eine Formoterol-Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einem LABA gegeben wird, hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest.

Tiotropium vs. LABA: Endpunkte zur Leistungsfähigkeit

Tiotropium vs. LABA: 6-Minuten-Gehtest

Abbildung 66 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum 6-Minuten-Gehtest. Das Ergebnis dieser Analyse war

statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest.

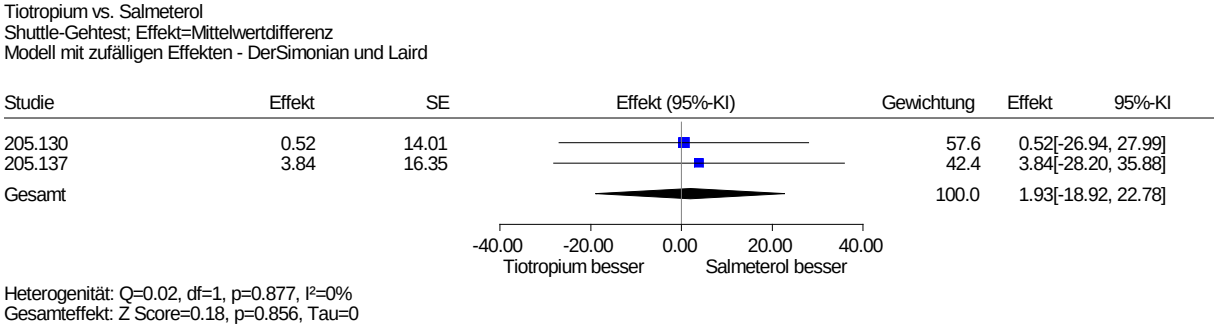


KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Abbildung 66: 6-Minuten-Gehtest: Tiotropium vs. LABA (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)

Tiotropium vs. LABA: Shuttle-Gehtest

Abbildung 67 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit dem LABA Salmeterol zum Endpunkt Shuttle-Gehtest. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Effekt von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, gemessen mit dem Shuttle-Gehtest.



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

Abbildung 67: Shuttle-Gehtest, Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol (aus Gründen der einheitlichen Darstellung Effektrichtung gedreht: mit -1 multipliziert)

Tiotropium vs.LABA: Gesamtaussage zu den Endpunkten zur Leistungsfähigkeit

Für keinen der untersuchten Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

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).

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 11 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 11 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, in erster Linie aufgrund mangelnder Umsetzung des ITT-Prinzips und fehlender Verblindung. Für die Studie INSPIRE wurde das Verzerrungspotenzial bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet.

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)

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						
205.365 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 Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 10 %.						

Tabelle 48: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Beschäftigungsstatus, bedingt durch COPD

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	nein[a]	ja	ja	hoch
205.128	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130	niedrig	ja	nein[b,c]	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium						
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

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	nein[a]	ja	ja	hoch
205.128	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[b]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[c]	unklar[d]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[b]	nein[d]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130	niedrig	ja	nein[e,f]	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein[f]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium						
205.126A	niedrig	ja	nein[f]	ja	ja	hoch
205.126B	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[g]	unklar[d]	ja	ja	hoch

a: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) > 30 %, daher werden die Daten nicht dargestellt.
b: Tiotropiumgabe unverblindet.
c: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.
d: Ersetzungsstrategie fehlender Werte unklar.
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 %.
g: 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.

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 70 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.

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 (HandiHaler) vs. Placebo				
205.365				
Nicht geleistete Arbeitsstunden in % wegen 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)*	
Gesundheitsbedingte Einschränkung der Arbeitsproduktivität				
Tiotropium	*71*	*21,1[c] (21,08)*	*-1,84 (2,29)*	*-5,88 [-12,10; 0,35]; 0,064*
Placebo	*64*	*17,2[c] (20,24)*	*4,04 (2,43)*	
Gesundheitsbedingte Einschränkung der täglichen Aktivitäten				
Tiotropium	*215*	*28,0[c] (22,32)*	*1,51 (1,54)*	*-3,76 [-7,39; -0,13]; 0,043*
Placebo	*198*	*25,4[c] (21,43)*	*5,26 (1,64)*	
Gesundheitsbedingte Gesamteinschränkung 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 % [127].

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

In 6 Studien wurden verschiedene Kategorien des Beschäftigungsstatus der Patienten erhoben (zur Methodik der Erhebung siehe Tabelle 70 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**
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 (HandiHaler) 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 (HandiHaler) vs. Ipratropium			
205.126A			
Tiotropium	*146*	*8 (5,5)*	0,801[c]
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 [124]).

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 (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 (HandiHaler) 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 (HandiHaler) vs. Ipratropium			
205.126A			
Tiotropium	*146*	*0 (0)*	0,143[c]
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 [124]).

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 (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 (HandiHaler) 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 (HandiHaler) 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.

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 [124]).

N: Patientenzahl; OC: Observed Cases

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 2 Studien

(INHANCE und NVA237A2303) als Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten ausgewertet. In der Studie NVA237A2303 wurden darüber hinaus mittels eines Fragebogens die Auswirkungen der respiratorischen Symptome auf die alltagspraktischen Aktivitäten bzw. das nächtliche Erwachen erhoben. In der Studie FOR258F2402 wurde, ebenfalls mittels eines Fragebogens, ein Score erhoben, bei dem der Grad der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten abgefragt wurde. Verglichen wurde jeweils der mittlere Fragebogen-Score während der Studiendauer. Ein höherer Wert dieser 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 70 in Anhang F).

Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [Tage]** **Mittelwert (SD)**	**Gruppenunterschied** **Differenz [95 %-KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo			
205.117			
Tiotropium	*155*	n. g.[b]	n. g.[b]
Placebo	*96*	n. g.[b]	
205.128			
Tiotropium	*148*	n. g.[b]	n. g.[b]
Placebo	*91*	n. g.[b]	
NVA237A2303 (GLOW 2)		Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [% (SE)]	
Tiotropium	*263*	*38,09[c] (2,26)*	*1,91[c] [-3,05; 6,87]; 0,450*
Placebo	*263*	*36,18[c] (2,27)*	
		Mittlerer Fragebogen-Score während der Studiendauer (SD)	
Tiotropium	*263*	*0,85 (0,60)*	*-0,08 [-0,15; -0,01][d]; 0,019*
Placebo	*263*	*0,87 (0,59)*	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol 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)*	Tio / For vs. For p = 0,364[e]
Formoterol	*206*	*0,96 (0,69)*	Tio vs. For p = 0,361[e]
Placebo	*206*	*1,02 (0,63)*	Tio vs. P p = 0,056[e]

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [Tage]** **Mittelwert (SD)**	**Gruppenunterschied** **Differenz [95 %-KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo			
CQAB149B2335s (INHANCE)			
		Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten [% (SE)]	
Tiotropium	*385*	*46,8 (1,71)*	
Indacaterol 150 µg	*384*	*48,7 (1,71)*	*Tio vs. Ind 150µg -1,9 [-5,8; 2,0]; 0,347*
Indacaterol 300 µg	*378*	*49,6 (1,72)*	*Tio vs. Ind 300 µg -2,8 [-6,7; 1,2]; 0,168*
Placebo	*355*	*41,6 (1,74)*	*Tio vs. P 5,2 [1,2; 9,2]; 0,011*
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo			
205.130			
Tiotropium	*183*	*28 (15,3)*	n. g.
Salmeterol	*174*	*25 (14,4)*	n. g.
Placebo	*145*	*29 (20,0)*	
205.137			
Tiotropium	*155*	*24 (15,5)*	n. g.
Salmeterol	*149*	*26 (17,4)*	n. g.
Placebo	*152*	*25 (16,4)*	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium			
205.126A			
Tiotropium	*148*	*33 (22,3)*	n. g.; p < 0,001[e]
Ipratropium	*66*	*10 (15,2)*	
205.126B			
Tiotropium	*108*	n. g.[b]	n. g.[b]
Ipratropium	*50*	n. g.[b]	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason			
SCO40036 (INSPIRE)			
		Anteil der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten / Arbeitsunfähigkeit	
Tiotropium	*631*	*17,35 (27,3)*	
Sal / Flu	*632*	*17,28 (43,2)*	
		p = 0,973[e]	

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit: Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten (Fortsetzung)

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

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: Werte aus ANCOVA adjustiert nach Baseline, ICS- Behandlung bei Baseline, FEV_1 Reversibilität, Raucherstatus, Region und Zentrum.
d: Differenz der Änderungen im Studienverlauf im Vergleich zum Studienanfang, adjustiert nach Zentrum, Baselinewert, ICS-Einnahme, FEV_1-Reversibilität, Region und Raucherstatus bei Studienbeginn.
e: Eigene Berechnung, t-Test.

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 8 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 von 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.

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.

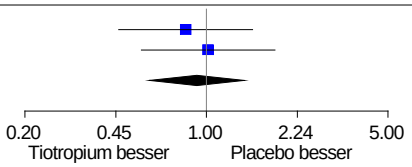
Beschäftigungsstatus

Abbildung 68 bis Abbildung 70 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.

Tiotropium vs. Placebo
Verrentung wegen COPD
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	27/183	25/145		49.9	0.83	[0.46, 1.50]
205.137	27/155	26/151		50.1	1.01	[0.56, 1.83]
Gesamt	54/338	51/296		100.0	0.92	[0.60, 1.40]



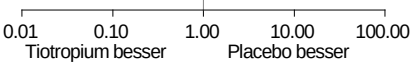
Heterogenität: Q=0.22, df=1, p=0.641, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.40, p=0.690, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD verrenteten Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 68: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo

Tiotropium vs. Placebo
Arbeitslosigkeit wegen COPD
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	4/183	1/145		44.5	3.22	[0.36, 29.11]
205.137	2/155	2/151		55.5	0.97	[0.14, 7.00]
Gesamt	6/338	3/296		100.0	1.66	[0.38, 7.21]



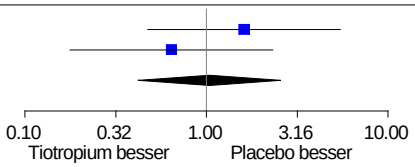
Heterogenität: Q=0.63, df=1, p=0.426, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.67, p=0.500, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitslosen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 69: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo

Tiotropium vs. Placebo
Arbeitsunfähigkeit wegen COPD
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	8/183	4/145		52.5	1.61	[0.48, 5.46]
205.137	4/155	6/151		47.5	0.64	[0.18, 2.32]
Gesamt	12/338	10/296		100.0	1.04	[0.42, 2.57]



Heterogenität: Q=1.04, df=1, p=0.307, I²=4.0%
Gesamteffekt: Z Score=0.08, p=0.933, Tau=0.131

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitsunfähigen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 70: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo

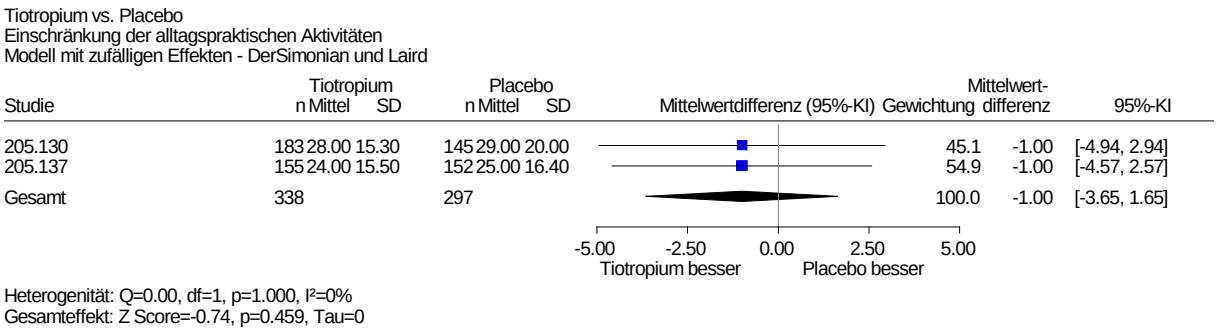
Anhand der in den Studien erhobenen Endpunkte zur Untersuchung der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium.

Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

In insgesamt 7 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 71 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.



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

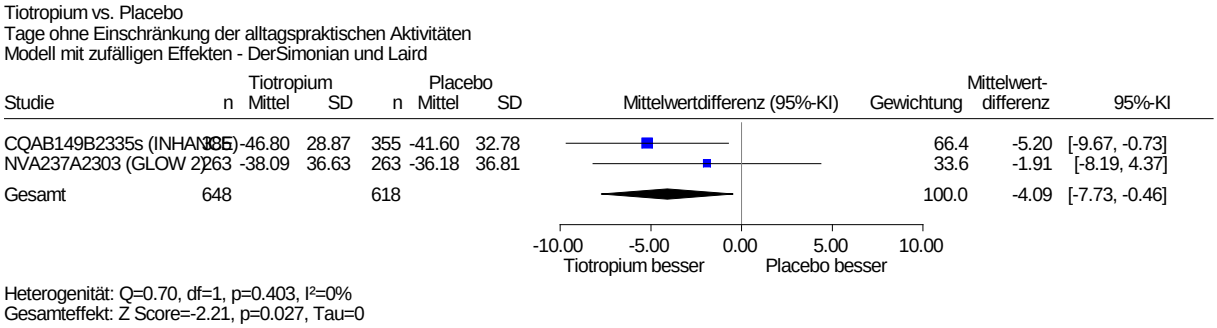
Abbildung 71: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Placebo

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 der Auswirkungen der respiratorischen Symptome auf die alltagspraktischen Aktivitäten bzw. das nächtliche Erwachen, erhoben mit einem Fragebogen, zeigte sich in der Studie NVA237A2303 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von 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 (SMD -0,19, 95 %-Konfidenzintervall [-0,36; -0,02]). Das 95 %-Konfidenzintervall für die standardisierte Effektgröße lag somit nicht vollständig unterhalb

der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Abbildung 72 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Placebo zum Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Beide Studien haben ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial.



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

Abbildung 72: Anteil Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium vs. Placebo

Insgesamt zeigte sich also für 1 der 3 untersuchten Studienendpunkte zur Einschränkung der alltagspraktischen Fähigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Dieses Ergebnis wird zwar nicht bestätigt durch die Ergebnisse zu den Tagen mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten und zum Ausmaß der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten. Die beiden Studien stellen aber einen Großteil der Patienten für diesen Endpunkt. Dennoch ist zu beachten, dass für 2 Studien keine verwertbaren Daten vorliegen. Hinzu kommt, dass für alle 4 Studien mit verwertbaren Daten ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Zusammenfassend ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen Nutzen beim Vergleich von Tiotropium und Placebo hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten.

Tiotropium / LABA vs. LABA: Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

Hinsichtlich des Ausmaßes der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten, erhoben mit einem Fragebogen, zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Formoterol vs. eine Formoterol-Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Daher ergibt sich anhand eines Fragebogens zum Ausmaß der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einem LABA gegeben wird, hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Tiotropium vs. LABA: Endpunkte zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten

Endpunkte zur Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten wurden in 4 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. LABA erhoben, bei denen Tiotropium ausschließlich mit dem HandiHaler appliziert wurde.

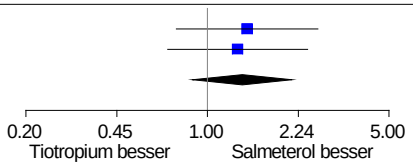
Beschäftigungsstatus

Abbildung 73 bis Abbildung 75 zeigen die Meta-Analysen der 2 Studien zum Vergleich von Tiotropium mit dem LABA 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten.

Tiotropium vs. Salmeterol
Verrentung wegen COPD
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	27/183	19/175	49.4	1.42	[0.76, 2.66]
205.137	27/155	21/151	50.6	1.31	[0.70, 2.43]
Gesamt	54/338	40/326	100.0	1.36	[0.88, 2.12]



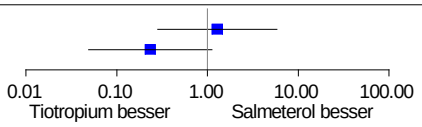
Heterogenität: Q=0.04, df=1, p=0.851, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.37, p=0.170, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD verrenteten Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 73: Anzahl verrenteter Patienten wegen COPD: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol

Tiotropium vs. Salmeterol
Arbeitslosigkeit wegen COPD
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	4/183	3/175		50.7	1.28	[0.28, 5.81]
205.137	2/155	8/151		49.3	0.23	[0.05, 1.12]



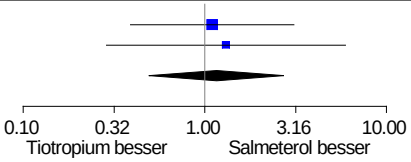
Heterogenität: Q=2.37, df=1, p=0.124, I²=57.8%

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitslosen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 74: Anzahl arbeitsloser Patienten wegen COPD: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol

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	8/183	7/175		68.1	1.10	[0.39, 3.09]
205.137	4/155	3/151		31.9	1.31	[0.29, 5.94]
Gesamt	12/338	10/326		100.0	1.16	[0.49, 2.73]



Heterogenität: Q=0.03, df=1, p=0.852, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.34, p=0.734, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der wegen COPD arbeitsunfähigen Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 75: Anzahl arbeitsunfähiger Patienten wegen COPD: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol

Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten

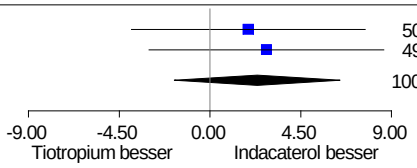
Zu diesem Endpunkt lagen in den Studien zum Vergleich Tiotropium vs. LABA verschiedene Operationalisierungen vor, die sich nicht in einer Meta-Analyse zusammenführen ließen.

Anhand eines Fragebogens zum Ausmaß der Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten zeigte sich in der Studie FOR258F2402 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit dem LABA Formoterol.

Abbildung 63 zeigt die Meta-Analyse zum Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten der 2 Vergleiche der Studie INHANCE, d. h. von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit 2 verschiedenen Dosierungen des LABA Indacaterol. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tiotropium vs. Indacaterol
Anteil der Tage ohne Einschränkung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	Indacaterol n	Indacaterol Mittel	Indacaterol SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
INHANCE (150 µg)	193	-46.80	33.55	384	-48.70	33.51	50.2	1.90	[-3.90, 7.70]
INHANCE (300 µg)	192	-46.80	33.55	378	-49.60	33.44	49.8	2.80	[-3.02, 8.62]
Gesamt	385			762			100.0	2.35	[-1.76, 6.46]



Heterogenität: Q=0.05, df=1, p=0.830, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.12, p=0.263, Tau=0

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

Abbildung 76: Anteil der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol

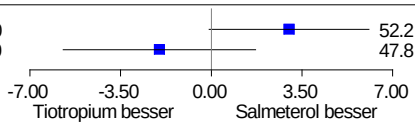
Abbildung 77 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich von Tiotropium mit dem LABA Salmeterol zur Anzahl der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten.

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.

Zusammenfassend ergibt sich anhand der Anzahl der Endpunkte zur Erfassung der Einschränkung von alltagspraktischen Aktivitäten kein Beleg für einen Effekt beim Vergleich von Tiotropium mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit oder alltäglicher Aktivitäten.

Tiotropium vs. Salmeterol
Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n	Tiotropium Mittel	Tiotropium SD	Salmeterol n	Salmeterol Mittel	Salmeterol SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
205.130	183	28.00	15.30	174	25.00	14.40	52.2	3.00	[-0.08, 6.08]
205.137	155	24.00	15.50	149	26.00	17.40	47.8	-2.00	[-5.71, 1.71]



Heterogenität: Q=4.13, df=1, p=0.042, I²=75.8%

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

Abbildung 77: Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten: Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Salmeterol

Tiotropium vs. LABA: 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 der Wirkstoffklasse LABA 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 / Fluticason: Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten bzw. Arbeitsunfähigkeit

Hinsichtlich des Anteils der Tage mit Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten bzw. mit Arbeitsunfähigkeit zeigte sich in der Studie INSPIRE zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegnüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason 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 bzw. 11 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 von 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.

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

In einer Meta-Analyse aus 2 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Tage ohne Einschränkung der alltagspraktischen Aktivitäten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieses Ergebnis wurde zwar in den anderen 3 Studien, für die verwertbare Daten zur Einschränkung der alltagspraktischen Fähigkeiten vorlagen, nicht bestätigt. Diese 2 Studien wiesen zusammengenommen aber eine höhere Patientenzahl auf. Alle 4 Studien hatten bezogen auf diesen Endpunkt, ein hohes Verzerrungspotenzial. Insgesamt ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten.

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.

5.3.4.4 Gesamtergebnis zur körperlichen Belastbarkeit

Daten zur körperlichen Belastbarkeit wurden in insgesamt 13 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 von Tiotropium mit Placebo, mit der Wirkstoffklasse LABA, mit Ipratropium sowie der Kombination aus Tiotropium und dem LABA Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie ergibt sich folgende Bewertung:

- ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten.

5.3.5 COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Insgesamt 2 der 27 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 von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit dem LABA 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 70 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 Rate Ratio [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle HR[c] [KI]; p-Wert**
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo				
205.372				
Kardiovaskulärer Endpunkt: (Kombination der nachfolgenden MedDRA-Begriffe)				
Tiotropium	*1952*	32 *(1,6)*	1,12 [0,67; 1,86]; *0,662*	
Placebo	*1965*	28 *(1,4)*		
Herzerkrankungen (tödliche)				
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)*		
Gefäßerkrankungen (tödliche)				
Tiotropium	*1952*	*0 (0)*	n. g.	
Placebo	*1965*	*1 (0,1)*		
Myokardinfarkt (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*1952*	*7 (0,4)*	*0,69 [0,26; 1,80]; 0,443*	
Placebo	*1965*	*10 (0,5)*		
Schlaganfall (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*1952*	*9 (0,5)*	*0,98 [0,39; 2,47]; 0,966*	
Placebo	*1965*	*9 (0,5)*		
Plötzlicher Herztod				
Tiotropium	*1952*	*0 (0)*	n. g.	
Placebo	*1965*	*0 (0)*		
Herztod				
Tiotropium	*1952*	*0 (0)*	n. g.	
Placebo	*1965*	*0 (0)*		

(Fortsetzung)

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** **Rate Ratio [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle** **HR**[c] **[KI]; p-Wert**
Kardiovaskulärer Endpunkt – nur tödliche Ereignisse (Kombination der nachfolgenden MedDRA-Begriffe)				
Tiotropium	*1952*	*22 (1,1)*	*1,80 [0,89; 3,63]; 0,102*	
Placebo	*1965*	*12 (0,6)*		
Herzerkrankungen				
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)*		
Gefäßerkrankungen				
Tiotropium	*1952*	*0 (0)*	n. g.	
Placebo	*1965*	*1 (0,1)*		
Myokardinfarkt (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*1952*	*4 (0,2)*	*1,31 [0,29; 5,84]; 0,726*	
Placebo	*1965*	*3 (0,2)*		
Schlaganfall (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*1952*	*1 (0,1)*	n. g.	
Placebo	*1965*	*0 (0)*		
Plötzlicher Herztod				
Tiotropium	*1952*	*0 (0)*	n. g.	
Placebo	*1965*	*0 (0)*		
Herztod				
Tiotropium	*1952*	*0 (0)*	n. g.	
Placebo	*1965*	*0 (0)*		

(Fortsetzung)

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** **Rate Ratio [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle** **HR[c] [KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol				
205.389 (POET)				
Kardiovaskulärer Endpunkt (Kombination der nachfolgenden MedDRA-Begriffe)				
Tiotropium	*3707*	*52 (1,4)*		*1,10 [0,74; 1,64]; 0,635*
Salmeterol	*3669*	*46 (1,3)*		
Herzerkrankungen (tödliche)				
Tiotropium	*3707*	*21 (0,6)*		*RateRatio[d]: 1,07 [0,58; 2,00]; 0,821*
Salmeterol	*3669*	*19 (0,5)*		
Myokardinfarkt (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*3707*	*25 (0,7)*		*Rate Ratio[d]: 1,52 [0,81; 2,85]; 0,191*
Salmeterol	*3669*	*16 (0,4)*		
Schlaganfall (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*3707*	*13 (0,4)*		*0,90 [0,42; 1,92]; 0,792*
Salmeterol	*3669*	*14 (0,4)*		
Plötzlicher Herztod				
Tiotropium	*3707*	*0 (0)*		n. g.
Salmeterol	*3669*	*1 (< 0,1)*		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	*3707*	*0 (0)*		n. g.
Salmeterol	*3669*	*2 (0,1)*		
Gefäßerkrankungen (tödliche)				
Tiotropium	*3707*	*1 (< 0,1)*		*Rate Ratio[d]:0,49 [0,04; 5,36]; 0,556*
Salmeterol	*3669*	*2 (0,1)*		
Herztod				
Tiotropium	*3707*	*0 (0)*		
Salmeterol	*3669*	*0 (0)*		

(Fortsetzung)

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** **Rate Ratio [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle** **HR[c] [KI]; p-Wert**
Kardiovaskulärer Endpunkt – nur tödliche Ereignisse (Kombination der nachfolgenden MedDRA-Begriffe)				
Tiotropium	*3707*	*24 (0,6)*		*0,90 [0,52; 1,57]; 0,709*
Salmeterol	*3669*	*26 (0,7)*		
Herzerkrankungen				
Tiotropium	*3707*	*21 (0,6)*		*Rate Ratio[d]: 1,07 [0,58; 2,00]; 0,821*
Salmeterol	*3669*	*19 (0,5)*		
Myokardinfarkt (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*3707*	*6 (0,2)*		*Rate Ratio[d]: 0,73 [0,25; 2,10]; 0,558*
Salmeterol	*3669*	*8 (0,2)*		
Schlaganfall (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*3707*	*2 (0,1)*		*Rate Ratio[d]: 0,97 [0,14; 6,90]; 0,977*
Salmeterol	*3669*	*2 (0,1)*		
Plötzlicher Herztod				
Tiotropium	*3707*	*0 (0)*		n. g.
Salmeterol	*3669*	*1 (< 0,1)*		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	*3707*	*0 (0)*		n. g.
Salmeterol	*3669*	*2 (0,1)*		
Gefäßerkrankungen				
Tiotropium	*3707*	*1 (< 0,1)*		*Rate Ratio[d]: 0,49 [0,04; 5,36]; 0,556*
Salmeterol	*3669*	*2 (0,1)*		
Herztod				
Tiotropium	*3707*	*0 (0)*		
Salmeterol	*3669*	*0 (0)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (vom Prüfarzt berichtet) (Fortsetzung)

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

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.

HR: Hazard Ratio; KI: 95 %-Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

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. LABA: 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 dem LABA 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 der Wirkstoffklasse LABA 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 von Tiotropium vs. dem LABA 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 27 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 COPD-bedingten Letalität

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- Langzeitstudie						
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 (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[c]	nein[d]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol						
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Keine Nachbeobachtung der Studienabbrecher.
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.

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 70 in Anhang F.

Tabelle 58: Ergebnisse zur COPD-bedingten Letalität (adjudiziert)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Todesfälle** **n (%)**	**Gruppenunterschied** **RR [95 %-KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie			
205.235 (UPLIFT)			
Tiotropium	*2986*	*120 (4,0)*	*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) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo			
FOR258F2402			
Tiotropium	*221*	*0 (0)*	
Tiotropium / Formoterol	*207*	*0 (0)*	
Formoterol	*210*	*0 (0)*	
Placebo	*209*	*0 (0)*	
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol			
205.389 (POET)			
Tiotropium	*3707*	*11 (0,3)*	*Rate Ratio: 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.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
b: Eigene Berechnung, Fisher's exakter Test.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Tiotropium vs. Placebo: COPD-bedingte Letalität

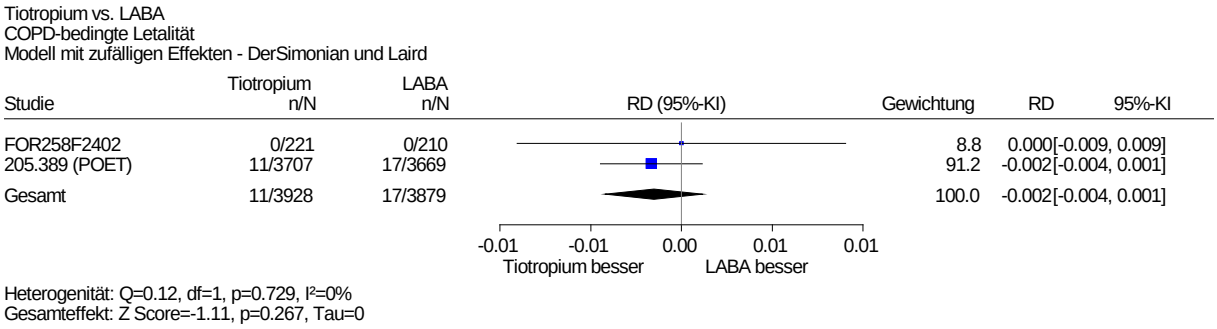
Hinsichtlich des Endpunkts zur COPD-bedingten Letalität zeigte sich in der 4-Jahres-Studie UPLIFT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) und Placebo. Die einjährige Studie 205.372, bei der Tiotropium mit dem Respimat appliziert wurde, erbrachte das gleiche Ergebnis. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium hinsichtlich der COPD-bedingten Letalität.

Tiotropium / LABA vs. LABA: COPD-bedingte Letalität

Hinsichtlich des Endpunkts COPD-bedingte Letalität trat in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit dem LABA Formoterol vs. eine 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 einem LABA gegeben wird. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

Tiotropium vs. LABA: COPD-bedingte Letalität

Abbildung 78 zeigt die Meta-Analyse der 2 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zur COPD-bedingten Letalität. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der COPD-bedingten Letalität.



KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Abbildung 78: COPD-bedingte Letalität: Tiotropium vs. LABA

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 / LABA vs. LABA und
- Tiotropium vs. LABA,

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 des Vergleichs Tiotropium / LABA vs. LABA auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Datenmenge.

5.3.6.2 Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in 25 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 42 % 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 5 Studien (NVA237A2303, 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 (HandiHaler) vs. Placebo						
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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**						
Fang 2008	hoch[d]	Keine Bewertung, es lagen keine Daten vor.				
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie						
205.235 (UPLIFT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205.368 (EXACTT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

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 (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 (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[e]	nein[f]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[g]	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
205.130	niedrig	ja	nein[a,]	ja	ja	hoch
205.137	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol						
205.389 (POET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium						
205.126A	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
205.126B	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch
Jia 2008	hoch[h]	Keine Bewertung, es lagen keine Daten vor.				
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[i]	nein[j]	ja	ja	hoch

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: Tiotropiumarm unverblindet.
h: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar, unklare Zuteilungsverdeckung.
i: 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.
j: Keine Nachbeobachtung der Studienabbrecher.

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 **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle**[b] **n (%)**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo		
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 Study)		
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)

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle**[b] **n (%)**
205.270		
Tiotropium	69	1 (1)[c]
Placebo	73	2 (3)[c]
205.365		
Tiotropium	*238*	*0 (0)*
Placebo	*219*	*0 (0)*
NVA237A2303 (GLOW 2)		
Tiotropium	*267*	*2 (0,7)*
Placebo	*268*	*2 (0,7)*
Tiotropium vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**		
Fang 2008		
Tiotropium + Sal / Flu	40	n. g.
Tiotropium	40	n. g.
Sal / Flu	40	n. g.
Unbehandelt	41	n. g.
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie		
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		
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)*

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle**[b] **n (%)**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo		
FOR258F2402		
Tiotropium	221	0 (0)
Tiotropium / Formoterol	207	0 (0)
Formoterol	210	0 (0)
Placebo	209	1 (0,5)
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo		
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 µg p = 0,584[g] Tio vs. Ind 300 µg p = 0,170[g]
Tiotropium (HandiHaler) vs. 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. Salmeterol		
205.389 (POET)		
Tiotropium	3707	*70*[h] *(1,9)*
Salmeterol	3669	*82*[h] *(2,2)*
Tiotropium (HandiHaler) vs. 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.
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason		
SCO40036 (INSPIRE)		
Tiotropium	665	38 (6) [g]
Salmeterol/Fluticason	658	21 (3) [g]
		p = 0,032

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fortsetzung)

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: Anzahl der bekannten Todesfälle. Es erfolgte keine systematische Nachbeobachtung der Studienabbrecher.
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 (HandiHaler) vs. Placebo			
205.235 (UPLIFT)			
Tod während der Behandlungsdauer			
Tiotropium	*2986*	*361 (12,1)*	*0,83 [0,72; 0,95]; 0,010*
Placebo	*3006*	*400 (13,3)*	
Tod während der Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*2986*	*374 (12,5)*	*0,85 [0,74; 0,98]; 0,024*
Placebo	*3006*	*402 (13,4)*	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	2986	381 (12,8)	0,84 [0,73; 0,97]; 0,016
Placebo	3006	411 (13,7)	
Tod während der geplanten Behandlungsdauer			
Tiotropium	2986	430 (14,4)	0,87 [0,76; 0,99]; 0,034
Placebo	3006	491 (16,3)	
Tod während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	2986	446 (14,9)	0,89 [0,79; 1,02]; 0,086
Placebo	3006	495 (16,5)	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	2986	467 (15,6)	0,89 [0,78; 1,00]; 0,058
Placebo	3006	514 (17,1)	

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Gesamtmortalität – Auswertungen verschiedener Nachbeobachtungszeiten (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**	**Todesfälle** **n (%)**	**Gruppenvergleich** **HR [95 %-KI]; p-Wert**
205.368 (EXACTT)			
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*260*	*6 (2,3)*	n. g. [n. g.]; *p > 0,999*[a]
Placebo	*259*	*6 (2,3)*	
Tod während der geplanten Behandlungsdauer			
Tiotropium	*260*	*8 (3,1)*	n. g. [n. g.]; *0,497*[a]
Placebo	*259*	*11 (4,2)*	
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo			
205.372			
Tod während der Behandlungsdauer plus 1 Tag			
Tiotropium	*1952*	*30 (1,5)*	n. g. [n. g.]; *0,116*[b]
Placebo	*1965*	*19 (1,0)*	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlung plus 1 Tag			
Tiotropium	*1952*	*41 (2,1)*	n. g. [n. g.]; *0,065*[b]
Placebo	*1965*	*26 (1,3)*	
Tod während der Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*1952*	*44 (2,3)*	n. g. [n. g.]; *0,131*[b]
Placebo	*1965*	*31 (1,6)*	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*1952*	*50 (2,6)*	n. g. [n. g.]; *0,078*[b]
Placebo	*1965*	*34 (1,7)*	
Tod während der geplanten Behandlungsdauer			
Tiotropium	*1952*	52 (2,7)	n. g. [n. g.]; *0,136*[b]
Placebo	*1965*	38 (1,9)	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer			
Tiotropium	*1952*	*54 (2,8)*	n. g. [n. g.]; *0,216*[b]
Placebo	*1965*	*42 (2,1)*	
Tod während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*1952*	*52 (2,8)*	n. g. [n. g.]; *0,351*[b]
Placebo	*1965*	*43 (2,2)*	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*1952*	*57 (2,8)*	n. g. [n. g.]; *0,191*[b]
Placebo	*1965*	*44 (2,2)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Gesamtmortalität – Auswertungen verschiedener Nachbeobachtungszeiten (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**	**Todesfälle** **n (%)**	**Gruppenvergleich** **HR [95 %-KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol			
205.389 (POET)			
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer			
Tiotropium	*3707*	*44 (1,2)*	n. g. [n. g.]; *0,412*[b]
Salmeterol	*3669*	*52 (1,4)*	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*3707*	*66 (1,8)*	*HR: 0,85 [0,61; 1,19]; 0,352*
Salmeterol	*3669*	*73 (2,0)*	*Rate Ratio: 0,88 [0,63; 1,22]; 0,444*
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer und Tod während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage			
Tiotropium	*3707*	*64 (1,7)*	*Rate Ratio: 0,81 [0,58; 1,13]; 0,214*
Salmeterol	*3669*	*78 (2,1)*	
Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer			
Tiotropium	*3707*	*70 (1,9)*	n. g. [n. g.]; *0,325*[b]
Salmeterol	*3669*	*82 (2,2)*	

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

a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [124]).
b: Eigene Berechnung, Fisher's exakter Test.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: versus

Tiotropium vs. Placebo: Gesamtmortalität

Abbildung 79 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zum Endpunkt Gesamtmortalität für die 19 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, sondern die Risikodifferenz gewählt, um in der Meta-Analyse auch solche Studien berücksichtigen zu können, in denen keine Todesfälle aufgetreten sind.

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

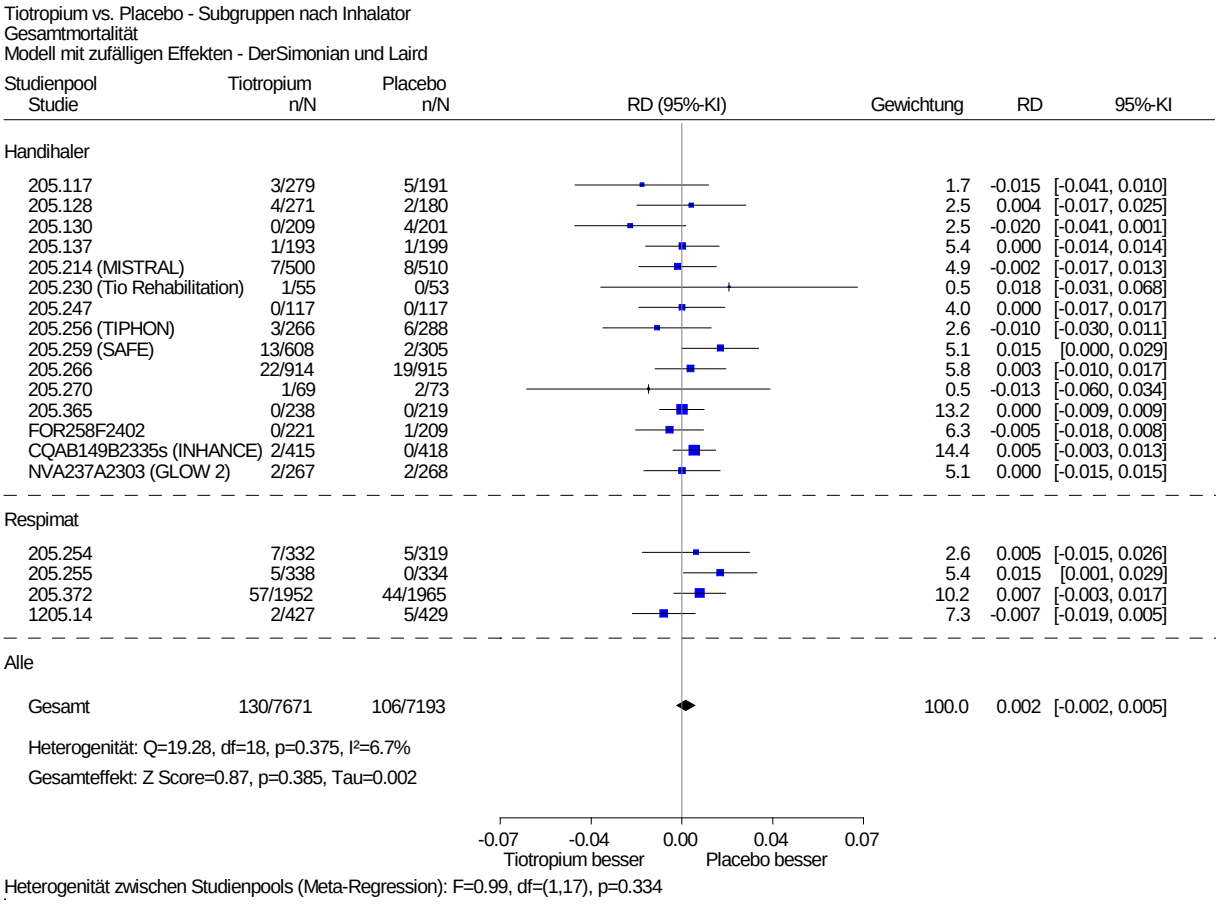
Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Auswertung der Studie 205.372 ohne Nachbeobachtung der Studienabbrecher (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlungsdauer plus 30 Tage) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 99 in Anhang E).

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 tatsächlichen Behandlungsdauer im Gegensatz zur geplanten Behandlungsdauer, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von 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.



KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Abbildung 79: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo (RD)

Tiotropium / LABA vs. LABA: Gesamtmortalität

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität trat in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit dem LABA Formoterol vs. eine 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 einem LABA 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.

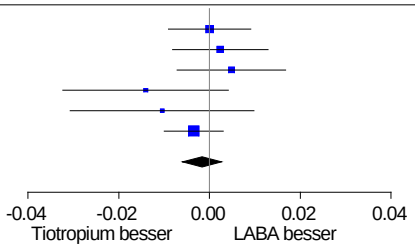
Tiotropium vs. LABA: Gesamtmortalität

Abbildung 80 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA 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 100 in Anhang E).

Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Tiotropium vs. LABA
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	RD (95%-KI)	Gewichtung	RD	95%-KI
FOR258F2402	0/221	0/210		21.5	0.000	[-0.009, 0.009]
INHANCE (150 µg)	1/208	1/416		16.1	0.002	[-0.008, 0.013]
INHANCE (300 µg)	1/207	0/416		12.5	0.005	[-0.007, 0.017]
205.130	0/209	3/213		5.5	-0.014	[-0.032, 0.004]
205.137	1/193	3/192		4.4	-0.010	[-0.031, 0.010]
205.389 (POET)	70/3707	82/3669		40.0	-0.003	[-0.010, 0.003]
Gesamt	73/4745	89/5116		100.0	-0.002	[-0.006, 0.003]



Heterogenität: Q=5.17, df=5, p=0.395, I²=3.3%
Gesamteffekt: Z Score=-0.74, p=0.457, Tau=0.001

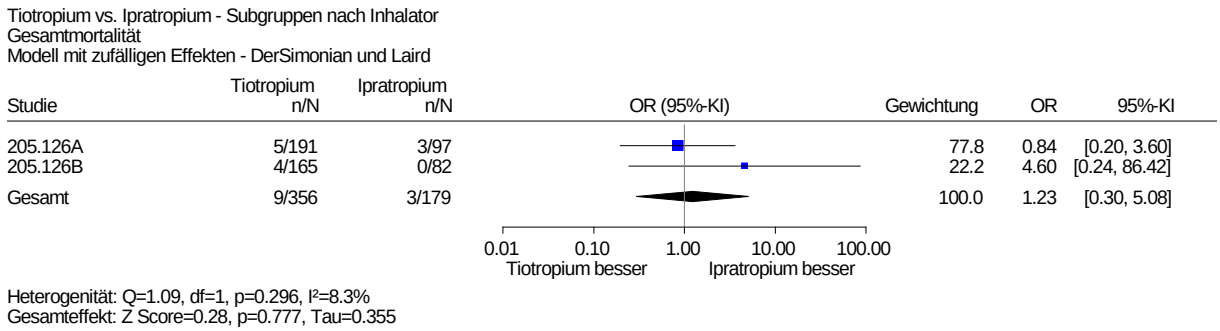
KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Abbildung 80: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. LABA

Tiotropium vs. Ipratropium: Gesamtmortalität

Abbildung 81 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.



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

Abbildung 81: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Ipratropium

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason: Gesamtmortalität

Für den Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason lagen lediglich aus der Studie INSPIRE Ergebnisse zur Gesamtmortalität vor. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium. Es wurde zwar auch eine Auswertung aller bekannten Todesfälle durchgeführt, es ist jedoch unklar, wie diejenigen Todesfälle nach Absetzen der Behandlung erfasst wurden. Eine Nachbeobachtung der Studienabbrecher wurde nicht vorgenommen. Aufgrund dessen sind diese Auswertungen als potenziell verzerrt anzusehen, insbesondere da der Anteil der Studienabbrecher in den Behandlungsgruppen deutlich unterschiedlich war (Tiotropium 42 %, Salmeterol / Fluticason 35 %) und auch die Rate der Todesfälle wesentlich geringer war als diejenige der Studienabbrecher bzw. als der Unterschied im Anteil der Studienabbrecher zwischen den Gruppen. Über die Richtung der Verzerrung kann keine Aussage getroffen werden. Aufgrund dieser Unsicherheit ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen Tiotropium und der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Daten zur Gesamtmortalität wurden in 25 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 von 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.

Für den Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason zeigte sich in der 2-Jahresstudie INSPIRE zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Tiotropium, aufgrund der

erhöhten Unsicherheit durch die fehlende Nachbeobachtung der Studienabbrecher ergibt sich aber kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen Tiotropium und der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Bei den weiteren untersuchten Vergleichen, nämlich

- Tiotropium / LABA vs. LABA,
- Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason,
- Tiotropium vs. LABA und
- Tiotropium vs. Ipratropium,

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 diese Ergebnisse im Fall des Vergleichs mit Ipratropium und im Fall des Vergleichs Tiotropium / LABA vs. LABA 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 25 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 von Tiotropium mit Placebo, mit der Wirkstoffklasse LABA, mit Ipratropium und mit der Kombination aus Salmeterol und Fluticason sowie der Kombination aus Tiotropium und dem LABA Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason mit 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 27 bewerteten Studien erhoben wurden, ist Tabelle 62 zu entnehmen. Für 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 6 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 (HandiHaler) 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
NVA237A2303 (GLOW 2)	niedrig	nein[a]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**						
Fang 2008	hoch[b]	nein[c]	ja	unklar[d]	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie						
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 (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium/Formoterol vs. Placebo						
FOR258F2402	niedrig	nein[e]	ja	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

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 (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo						
CQAB149B2335s (INHANCE)	niedrig	nein[a]	ja	ja	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo						
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[d]	ja	hoch
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason						
SCO40036 (INSPIRE)	hoch	unklar[h]	ja	ja	ja	hoch

a: Tiotropiumarm unverblindet.
b: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar.
c: Vergleichsgruppe unbehandelt, keine Angaben zur Verblindung.
d: Nur narrative, unsystematische Darstellung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.
e: 2 der 4 Gruppen erhielten unverblindet Tiotropium.
f: Fehlende Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Zuteilungsverdeckung unklar.
g: Endpunkt wurde unverblindet erhoben.
h: 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.

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen finden sich in Tabelle 63.

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)**	**Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo				
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)*
NVA237A2303 (GLOW 2)				
Tiotropium	*267*	*41 (15,4)*	*20 (7,5)*	*198 (74,2)*
Placebo	*268*	*43 (16,0)*	*31 (11,6)*	*205 (76,5)*

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)**	**Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)**
Tiotropium vs. keine Behandlung **Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason** **Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**				
Fang 2008				
Tiotropium + Sal / Flu	40	n. g.[b]	n. g.[b]	n. g.[b]
Tiotropium	40	n. g.[b]	n. g.[b]	n. g.[b]
Sal / Flu	40	n. g.[b]	n. g.[b]	n. g.[b]
Unbehandelt	41	n. g.[b]	n. g.[b]	n. g.[b]
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie				
205.235 (UPLIFT)				
Tiotropium	2986	1540 (51,6)	*618 (20,7)*	2764 (92,6)
Placebo	3006	1509 (50,2)	*735 (24,5)*	2774 (92,3)
		p = 0,289[c]	p < 0,001[c]	p = 0,696[c]
205.368 (EXACTT)				
Tiotropium	*260*	*63 (24,2)*	*22 (8,5)*	*195 (75,0)*
Placebo	*259*	*59 (22,8)*	*39 (15,1)*	*193 (74,5)*
		p = 0,731[c]	*p = 0,021*[c]	*p = 0,935*[c]
Tiotropium (Respimat) vs. Placebo				
205.254				
Tiotropium	332	*45 (13,6)*	*31 (9,3)*	*240* (72,3)
Placebo	319	*54 (16,9)*	*47 (14,7)*	*236 (74,0)*
205.255				
Tiotropium	338	*63 (18,6)*	*36 (10,7)*	*265* (78,4)
Placebo	334	*56 (16,8)*	*74 (22,2)*	*266 (79,6)*
205.372				
Tiotropium	1952	342 (17,5)	136 (7,0)	1369 (70,1)
Placebo	1965	336 (17,1)	149 (7,6)	1361 (69,3)
1205.14				
Tiotropium	*427*	*35 (8,2)*	*18 (4,2)*	*254 (59,5)*
Placebo	*429*	*43 (10,0)*	*30 (7,0)*	*261 (60,8)*
Tiotropium (HandiHaler) vs. Formoterol vs. Tiotropium / Formoterol vs. Placebo				
FOR258F2402				
Tiotropium	221	10 (4,5)	*11 (5,0)*	79 (35,7)
Tiotropium / Formoterol	207	10 (4,8)	8 (3,9)	70 (33,8)
Formoterol	210	8 (3,8)	6 (2,9)	72 (34,3)
Placebo	209	11 (5,3)	8 (3,8)	82 (39,2)
		Tio/For vs. For p = 0,648[c] Tio vs. For p = 0,774[c]	Tio/For vs. For p = 0,584[c] Tio vs. For p = 0,268[c]	Tio/For vs. For p = 0,931[c] Tio vs. For p = 0,790[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N[a]**	**Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)**	**Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo				
CQAB149B2335s (INHANCE)				
Tiotropium	415	34 (8,2)	17 (4,1)	279 (67,2)
Indacaterol 150 µg	416	35 (8,4)	30 (7,2)	277 (66,6)
Indacaterol 300 µg	416	32 (7,7)	24 (5,8)	273 (65,6)
Placebo	418	35 (8,4)	45 (10,8)	266 (63,6)
		Tio vs. Ind 300 µg p = 0,943[c] T vs. I 300 µg p = 0,853[c]	Tio vs. Ind 150 µg p = 0,053[c] Tio vs. Ind 300 µg p = 0,289[c]	Tio vs. Ind 150 µg p = 0,899[c] Tio vs. Ind 300 µg p= 0,639[c]
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol vs. Placebo				
205.130				
Tiotropium	209	*21 (10,0)*	*12* (5,7)	*169 (80,9)*
Salmeterol	213	*27 (12,7)*	*29* (13,6)	*163 (76,5)*
Placebo	201	*28 (13,9)*	*36 (17,9)*	*163 (81,1)*
205.137				
Tiotropium	*193*	*16 (8,3)*	*17 (8,8)*	*129 (66,8)*
Salmeterol	*192*	*23 (12,0)*	*31 (16,1)*	*142 (74,0)*
Placebo	*199*	*27 (13,6)*	*28 (14,1)*	*144 (72,4)*
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol				
205.389 (POET)				
Tiotropium	3707	545 (14,7)	*260 (7,0)*	n. g.
Salmeterol	3669	606 (16,5)	*289 (7,9)*	n. g.
Tiotropium (HandiHaler) vs. Ipratropium				
205.126A				
Tiotropium	*191*	*27 (14,1)*	*21 (11,0)*	*174 (91,1)*
Ipratropium	*97*	*26 (26,8)*	*11 (11,3)*	*90 (92,8)*
205.126B				
Tiotropium	*165*	*30 (18,2)*	*14 (8,5)*	*144 (87,3)*
Ipratropium	*82*	*20 (24,4)*	*11 (13,4)*	*72 (87,8)*
Jia 2008				
Tiotropium	101	n. g.[b]	n. g.[b]	n. g.[b]
Ipratropium	101	n. g.[b]	n. g.[b]	n. g.[b]
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol / Fluticason				
SCO40036 (INSPIRE)				
Tiotropium	665	162 (24)	66 (10)	414 (62)
Salmeterol/Fluticason	658	199 (30)	67 (10)	435 (66)
		p = 0,019[c]	p = 0,927[c]	p = 0,152[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

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

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
b: Es wurden nur einzelne Fälle unerwünschter Ereignisse genannt.
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [124]).

For: Formoterol; Ind: Indacaterol; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. g.: nicht genannt; Sal / Flu: Salmeterol / Fluticason; P: Placebo; Tio: Tiotropium; vs.: versus

5.3.7.1 Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE wurden in 25 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 267 ff.

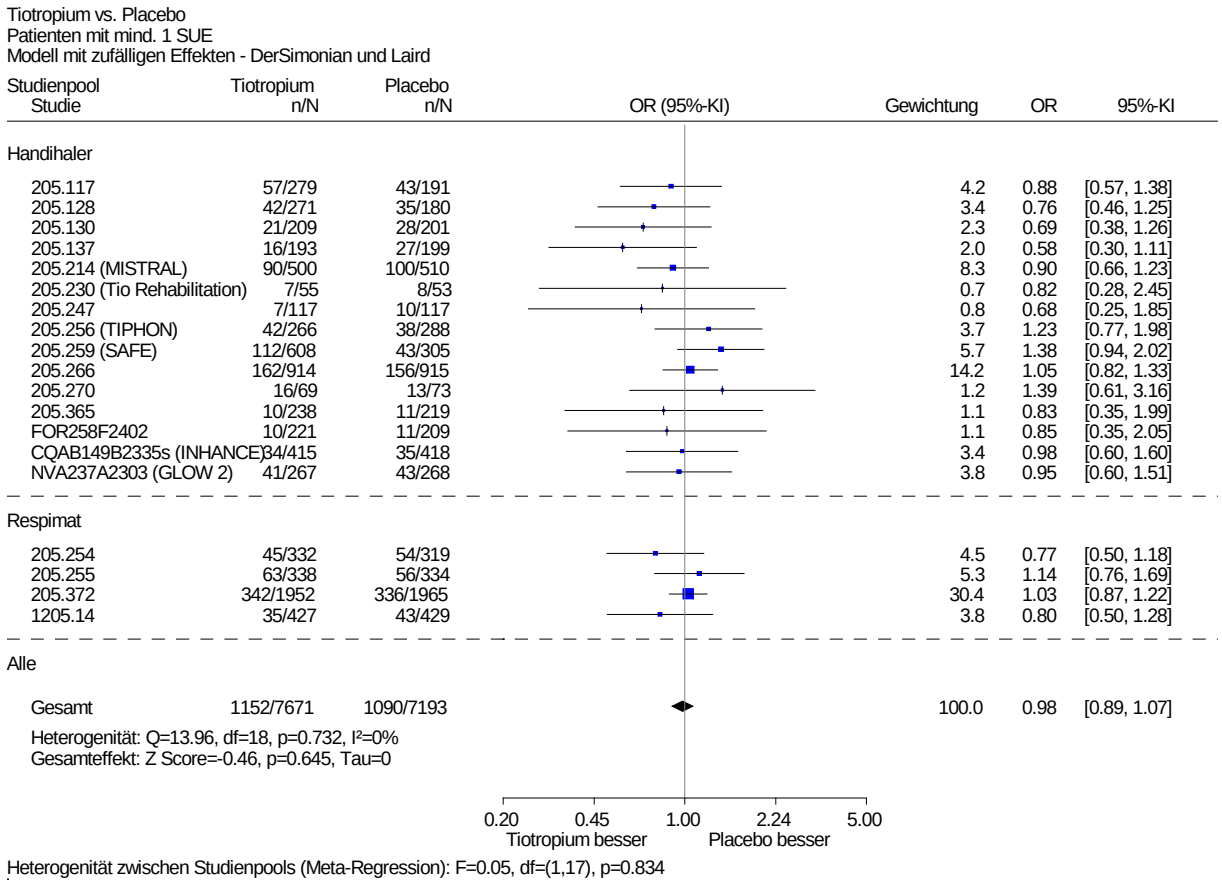
Tiotropium vs. Placebo: Patienten mit mindestens einem SUE

Abbildung 82 zeigt die Meta-Analyse der 19 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.



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

Abbildung 82: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Placebo

Tiotropium / LABA vs. LABA: Patienten mit mindestens einem SUE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit dem LABA Formoterol vs. eine 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 einem LABA 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. LABA: Patienten mit mindestens einem SUE

Abbildung 83 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE.

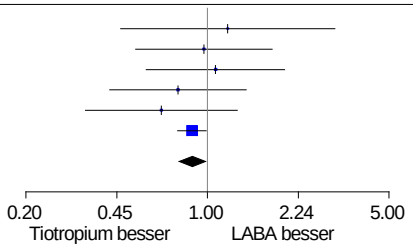
Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium.

In alle 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 von 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 von Exazerbationen bedingt ist, wurde die UE-Dokumentation in den Studienberichten der 5 Studien darauf hin überprüft, ob es Patienten gab, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden. In der Studie 205.130 war dies bei 3 Teilnehmern in der Tiotropiumgruppe und bei 10 in der Salmeterolgruppe der Fall. In der Studie 205.137 handelte es sich um 7 beziehungsweise 8 Teilnehmer (MedDRA-Begriff „COPD Exacerbation“), in der Studie FOR258F2402 waren es 7 beziehungsweise 0 Teilnehmer.

Die UE-Auswertungen der Studien POET und INHANCE zeigten 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 in der Studie POET bzw. 11 und 7 in den beiden Indacaterolarmen mit 150 µg und 300 µg sowie 7 im Tiotropiumarm). Da die Studienberichte aber jeweils keine Listen mit individuellen Patientendaten enthielten, konnte für diese Studien, die knapp 90 % der Patientendaten dieses Vergleichs repräsentierten, 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. LABA 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 zur Wirkstoffklasse LABA.

Tiotropium vs. LABA
Patienten mit mind. 1 SUE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
FOR258F2402	10/221	8/210	1.5	1.20	[0.46, 3.09]
INHANCE (150 µg)	17/208	35/416	3.7	0.97	[0.53, 1.77]
INHANCE (300 µg)	17/207	32/416	3.6	1.07	[0.58, 1.98]
205.130	21/209	27/213	3.7	0.77	[0.42, 1.41]
205.137	16/193	23/192	3.0	0.66	[0.34, 1.30]
205.389 (POET)	545/3707	606/3669	84.6	0.87	[0.77, 0.99]
Gesamt	626/4745	731/5116	100.0	0.87	[0.78, 0.98]



Heterogenität: Q=1.78, df=5, p=0.879, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.27, p=0.023, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem SUE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 83: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. LABA

Tiotropium vs. Ipratropium: Patienten mit mindestens einem SUE

Abbildung 84 zeigt die Meta-Analyse der 2 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.

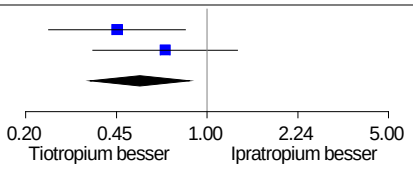
Abbildung 85 zeigt die Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Ipratropium zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE, wobei jeweils die Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE angegeben waren. In dieser Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$) 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.

Tiotropium vs. Ipratropium
Patienten mit mind. 1 SUE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Ipratropium n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.126A	27/191	26/97		52.8	0.45	[0.25, 0.82]
205.126B	30/165	20/82		47.2	0.69	[0.36, 1.31]
Gesamt	57/356	46/179		100.0	0.55	[0.35, 0.85]



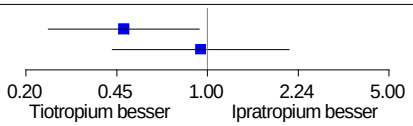
Heterogenität: Q=0.90, df=1, p=0.343, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.66, p=0.008, Tau=0

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

Abbildung 84: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium

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	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.126A	21/191	20/97		54.6	0.48	[0.24, 0.93]
205.126B	21/165	11/82		45.4	0.94	[0.43, 2.06]



Heterogenität: Q=1.69, df=1, p=0.194, I²=40.8%

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

Abbildung 85: Patienten mit mindestens einem SUE, Tiotropium vs. Ipratropium, Meta-Analyse ohne Patienten mit ausschließlich Exazerbationen als SUE

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason: Patienten mit mindestens einem SUE

Für den Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason lagen nur aus der Studie INSPIRE verwertbare Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE vor. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium.

Unter den in der Studie aufgetretenen SUE waren auch COPD-Exazerbationen. Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zur Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich von Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Um auszuschließen, dass der statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE lediglich durch Unterschiede hinsichtlich von Exazerbationen bedingt ist, wurde die UE-Dokumentation im Studienbericht der Studie INSPIRE darauf hin überprüft, ob es Patienten gab, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden.

Die Auswertung der Studie zeigte zwar die Anzahl der Patienten, für die eine Exazerbation (MedDRA-Begriff „Chronic obstructive pulmonary disease“) als SUE dokumentiert wurde (81 (12 %) im Tiotropiumarm und 103 (16 %) im Salmeterol-Fluticason-Arm). Da der Studienbericht aber keine Liste mit individuellen Patientendaten enthielt, konnte für diese Studie nicht geprüft werden, wie viele dieser Patienten weitere SUE erlitten hatten. Somit war es auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, eine adäquate Bewertung des Vergleichs Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason hinsichtlich dieses Endpunkts durchzuführen.

Zusammenfassend ergibt sich daraus kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE

Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE lagen aus insgesamt 25 Studien vor.

In der Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zu diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. In alle 5 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 Studien POET und INHANCE, die knapp 90 % der Patientendaten dieses Vergleichs repräsentierten, 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. LABA 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 zur Wirkstoffklasse der LABA abgeleitet.

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 Studie INSPIRE zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason zeigte sich für diesen Endpunkt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Auch in diese Studie waren Patienten eingeschlossen, bei denen Exazerbationen als SUE dokumentiert wurden. Anhand der vorliegenden Daten war es nicht möglich, diejenigen

Patienten aus der Auswertung auszuschließen, die ausschließlich Exazerbationen als SUE erlitten hatten. Somit war es nicht möglich, eine adäquate Bewertung des Vergleichs Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason hinsichtlich dieses Endpunkts durchzuführen. Daher ergibt sich insgesamt kein Beleg für geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zur Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich des Anteils Patienten mit SUE.

Bei den übrigen untersuchten Vergleichen, d. h. Tiotropium vs. Placebo, Tiotropium / LABA vs. LABA sowie Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason, 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 24 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 267 ff.

Tiotropium vs. Placebo: Studienabbruch wegen UE

Abbildung 86 zeigt die Meta-Analyse der 19 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.

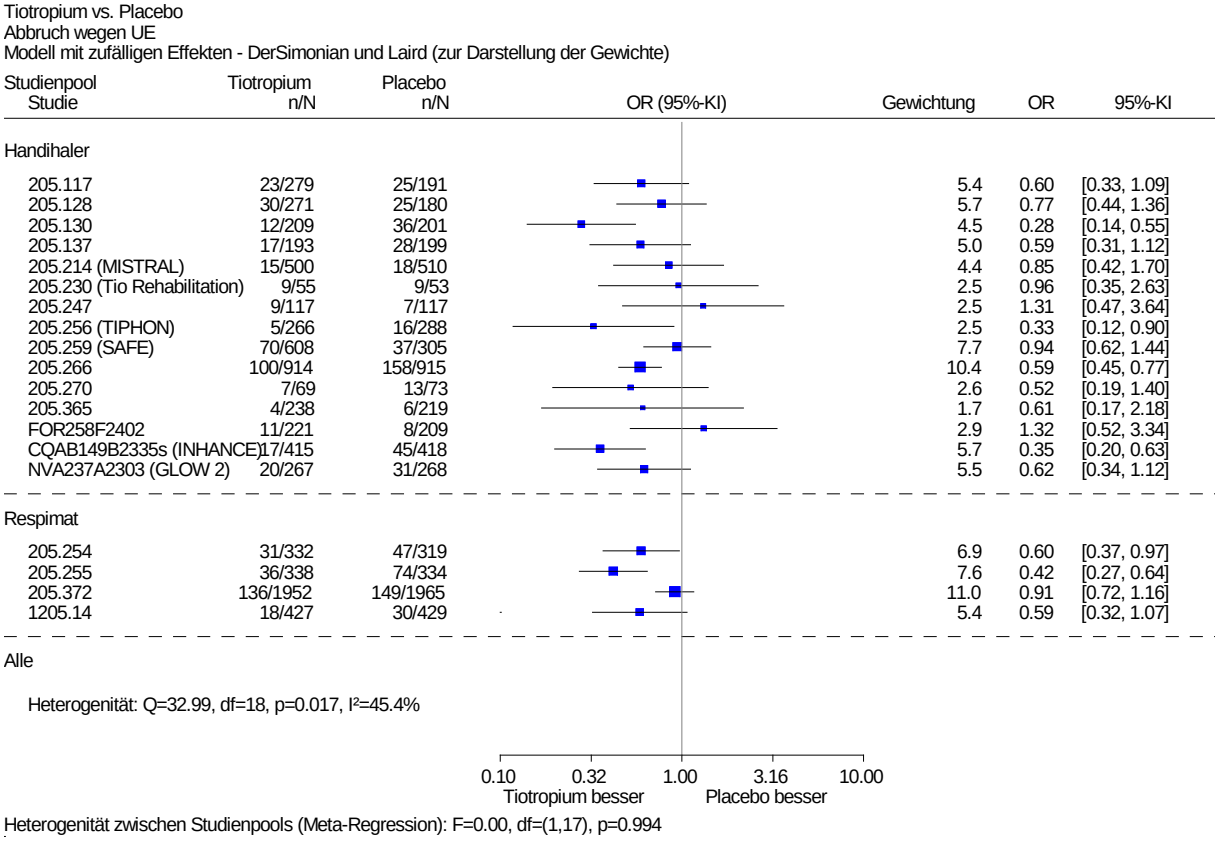
In der Meta-Analyse aller Studien zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Nach einer visuellen Bewertung der Meta-Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die 3 Studien mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial (NVA237A2303, FOR258F2402 und INHANCE) durchgeführt, die aber ebenfalls eine bedeutsame Heterogenität zeigte ($p < 0,2$, siehe Abbildung 101 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 17 der 19 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 von 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.



KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 86: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo

Tiotropium / LABA vs. LABA: Studienabbruch wegen UE

Hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit dem LABA Formoterol vs. eine 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 einem LABA 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.

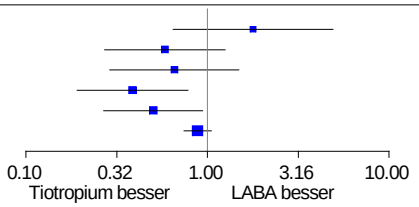
Tiotropium vs. LABA: Studienabbruch wegen UE

Abbildung 87 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE.

In der Meta-Analyse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Die Heterogenität ließ sich möglicherweise auf die einzelnen Wirkstoffe in den jeweiligen Vergleichsgruppen zurückführen. Aus diesem Grund wurde Tiotropium im Vergleich zu den einzelnen in den Studien untersuchten LABA betrachtet.

Tiotropium vs. LABA
Abbruch wegen UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
FOR258F2402	11/221	6/210	9.4	1.78	[0.65, 4.91]
INHANCE (150 µg)	9/208	30/416	13.7	0.58	[0.27, 1.25]
INHANCE (300 µg)	8/207	24/416	12.5	0.66	[0.29, 1.49]
205.130	12/209	29/213	15.1	0.39	[0.19, 0.78]
205.137	17/193	31/192	17.0	0.50	[0.27, 0.94]
205.389 (POET)	260/3707	289/3669	32.3	0.88	[0.74, 1.05]



Heterogenität: Q=10.72, df=5, p=0.057, I^2=53.4%

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 87: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. LABA

Tiotropium vs. Formoterol

In der Studie FOR258F2402 zeigte sich 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.

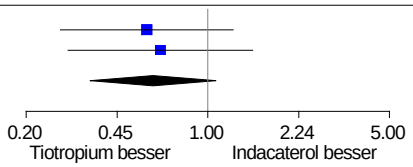
Tiotropium vs. Indacaterol

Abbildung 88 zeigt die Meta-Analyse der Behandlungsgruppen der Studie INHANCE zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) mit Indacaterol. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. 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. Indacaterol
Abbruch wegen UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Indacaterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
INHANCE (150 µg)	9/208	30/416		53.4	0.58	[0.27, 1.25]
INHANCE (300 µg)	8/207	24/416		46.6	0.66	[0.29, 1.49]
Gesamt	17/415	54/832		100.0	0.62	[0.35, 1.08]



Heterogenität: Q=0.04, df=1, p=0.833, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.70, p=0.089, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 88: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Indacaterol

Tiotropium vs. Salmeterol

Abbildung 89 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 ($p < 0,2$). 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 102 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 von Tiotropium zu erkennen; das Gewicht von 2 Studien mit statistisch signifikantem Effekt betrug mehr als 50 %.

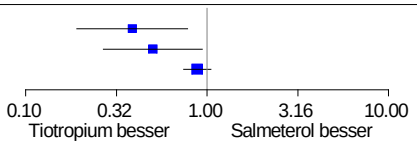
In alle 3 Studien waren auch Patienten eingeschlossen, bei denen Exazerbationen als Abbruchgrund dokumentiert wurden. Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich von Exazerbationen 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 3 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 der 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 Abbrüche 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.

Tiotropium vs. Salmeterol
Abbruch wegen UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
205.130	12/209	29/213	26.5	0.39	[0.19, 0.78]
205.137	17/193	31/192	29.0	0.50	[0.27, 0.94]
205.389 (POET)	260/3707	289/3669	44.5	0.88	[0.74, 1.05]



Heterogenität: Q=7.42, df=2, p=0.024, I²=73.1%

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 89: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol

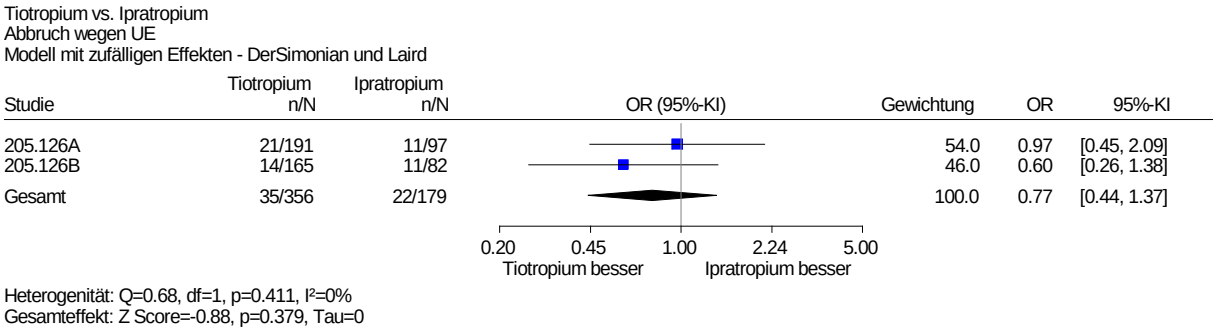
Daher ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE.

Tiotropium vs. Ipratropium: Studienabbruch wegen UE

Abbildung 90 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.



KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 90: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Ipratropium

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason: Studienabbruch wegen UE

Für den Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason lagen nur aus der Studie INSPIRE verwertbare Daten zum Anteil der Patienten vor, die wegen UE die Studie abgebrochen hatten. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Studienabbruch wegen UE

Daten zu diesem Endpunkt lagen aus insgesamt 25 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 von 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 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum Anteil der Studienabbrecher wegen UE zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität. Da die Heterogenität möglicherweise auf die einzelnen LABA zurückzuführen war, wurden diese einzeln betrachtet. Bei den Vergleichen Tiotropium vs. Formoterol und Tiotropium vs. Indacaterol zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Salmeterol zeigte sich ebenfalls eine bedeutsame Heterogenität. Es war aber eine eindeutige Ergebnisrichtung der Einzelstudien zugunsten von 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. Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zur Wirkstoffklasse der LABA hinsichtlich des Anteils der Studienabbrecher wegen UE.

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

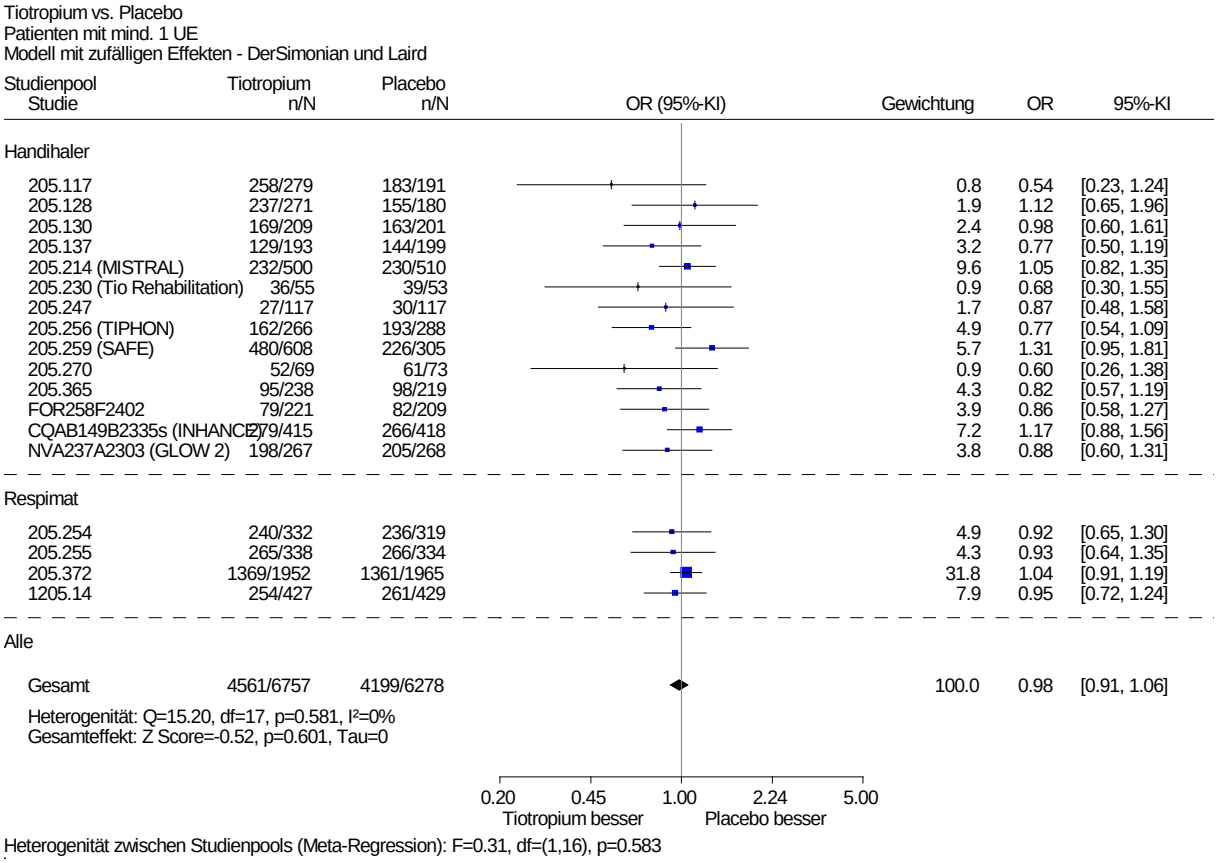
Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurden in 23 der bewerteten Studien berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt finden sich jeweils in Tabelle 62 und Tabelle 63 auf Seite 267 ff.

Tiotropium vs. Placebo: Patienten mit mindestens einem UE

Abbildung 91 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 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.



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

Abbildung 91: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Placebo

Tiotropium / LABA vs. LABA: Patienten mit mindestens einem UE

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE zeigte sich in der Studie FOR258F2402 zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit dem LABA Formoterol vs. eine 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 einem LABA gegeben wird.

Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: Patienten mit mindestens einem UE

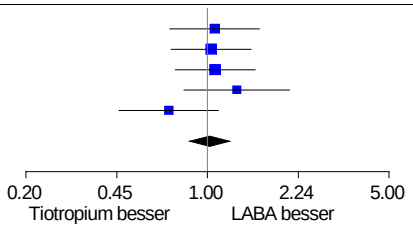
Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE lagen in der Studie Fang 2008 zum Vergleich von Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) in Kombination mit Salmeterol und Fluticason vs. einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason keine Daten vor. Daher ergibt sich kein Beleg für einen 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. LABA: Patienten mit mindestens einem UE

Abbildung 92 zeigt die Meta-Analyse der 5 Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. LABA zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich mit der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.

Tiotropium vs. LABA
Patienten mit mind. 1 UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
FOR258F2402	79/221	72/210		19.9	1.07	[0.72, 1.58]
INHANCE (150 µg)	140/208	277/416		24.9	1.03	[0.73, 1.47]
INHANCE (300 µg)	139/207	273/416		24.9	1.07	[0.75, 1.52]
205.130	169/209	163/213		14.2	1.30	[0.81, 2.07]
205.137	129/193	142/192		16.1	0.71	[0.46, 1.10]
Gesamt	656/1038	927/1447		100.0	1.02	[0.85, 1.22]



Heterogenität: Q=3.74, df=4, p=0.442, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.22, p=0.828, Tau=0

KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 92: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. LABA

Tiotropium vs. Ipratropium: Patienten mit mindestens einem UE

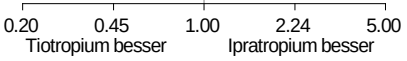
Abbildung 93 zeigt die Meta-Analyse der Studien zum Vergleich Tiotropium (Applikation durch HandiHaler) vs. Ipratropium zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE.

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.

Tiotropium vs. Ipratropium
Patienten mit mind. 1 UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Ipratropium n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.126A	174/191	90/97		43.5	0.80	[0.32, 1.99]
205.126B	144/165	72/82		56.5	0.95	[0.43, 2.13]
Gesamt	318/356	162/179		100.0	0.88	[0.48, 1.61]



Heterogenität: Q=0.08, df=1, p=0.773, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.41, p=0.681, Tau=0

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

Abbildung 93: Patienten mit mindestens einem UE, Tiotropium vs. Ipratropium

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason: Patienten mit mindestens einem UE

Für den Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason lagen nur aus der Studie INSPIRE verwertbare Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE vor. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE

Daten zu diesem Endpunkt lagen aus insgesamt 23 Studien vor.

Bei allen untersuchten Vergleichen zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE entweder 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 Vergleichsbehandlungen.

5.3.7.4 Gesamtergebnis zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Verwertbare Daten zu unerwünschten Ereignissen lagen in 25 Studien vor, darunter auch 3 Studien mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten, die Tiotropium entweder mit Placebo oder mit Salmeterol / Fluticason 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 von Tiotropium mit Placebo, mit der Wirkstoffklasse LABA und mit Ipratropium sowie der Kombination aus Tiotropium und dem LABA Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie sowie der Kombination aus Tiotropium, Salmeterol und Fluticason mit 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 26 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 HandiHaler 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 ($p \leq 0{,}05$). 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.

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 Geschlecht	1. Tiotropium vs. Placebo (INHANCE) 2. Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg (INHANCE) 3. Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg (INHANCE)	**1: p = 0,089[b], MWD [KI]:** **♂ -0,7 [-5,3; 3,8]; ♀ -7,1 [-13,0; -1,3]** **2: p = 0,126[c], MWD [KI]:** **♂ 1,5 [-3,0; 5,9]; ♀ -4,2 [-10,0; 1,6]** **3: p = 0,077[c], MWD [KI]:** **♂ 2,4 [-2,0; 6,8]; ♀ -4,2 [-10,0; 1,7]**
	Patienten mit mindestens einer Exazerbation	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214) 2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) 3. Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE)	1: p = 0,886 2: p = 0,810 **3. p = 0,068, ♂ p = 0,109; ♀ p = 0,217**
	Zahl der Exazerbationen	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214) 2. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) 3.Tiotropium vs. Salmeterol (POET) 4. Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE)	**1: p = 0,143[d], Wilcoxon:** **♂ p = 0,002, ♀ p = 0,075** 2: p = 0,486 3. p = 0,207 **4. p = 0,015, ♂ p = 0,451; ♀ p = 0,004[i]**
	Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT)	**p = 0,06[b], MWD [KI]:** **♂ 0,00 [-0,03; 0,03];** **♀ -0,05 [-0,09; -0,01]**
	SGRQ-Score	Tiotropium vs. Placebo (205.256)	**p = 0,083[d], MWD [KI]:** **♂ -5,00 [-7,59; -2,42];** **♀ 1,19 [-7,21; 9,59]**
	SGRQ-Responder	Tiotropium vs. Placebo (205.256)	p = 0,771
	Laufband-Ergometrie unter konstanter Belastung	Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie EXACTT)	p = 0,567
	Gesamtmortalität	1. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) 2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET)	1: p = 0,394 **2: p = 0,060[c], HR [KI]:** **♂ 0,72 [0,50; 1,02]; ♀ 1,95 [0,73; 5,20]**

(Fortsetzung)

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	1. Tiotropium vs. Placebo (INHANCE) 2. Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg (INHANCE) 3. 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	1. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (< 61; ≥ 61 bis < 71 Jahre; ≥ 71 Jahre) 2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (< 55; ≥ 55 bis < 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) 3. Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE) (≤ 65; > 65 Jahre)	1: p = 0,268 2: p = 0,770 3. **p = 0,127, ≤ 65 p = 0,068; > 65 p = 0,820**
	Zahl der Exazerbationen	1. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (< 55; ≥ 55 bis < 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) 2. Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE) (≤ 65; > 65 Jahre)	1. p = 0,726 2. p = 0,474
	Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation	Tiotropium vs. Placebo (205.266) (< 61; ≥ 61 bis < 71 Jahre; ≥ 71 Jahre)	p = 0,679
	Gesamtmortalität	1. Tiotropium vs. Placebo (205.259, 205.372[e], FOR258F2402) (< 65; ≥ 65 Jahre) 2. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) (< 55; ≥ 55 bis < 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) 3. Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol (FOR258F2402) 4. Tiotropium vs. LABA (FOR258F2402, POET) (< 65; ≥ 65 Jahre)	1: p = 0,749[f] 2: p = 0,541 3: keine Todesfälle 4: p = 0,931

(Fortsetzung)

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) 2. Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol (FOR258F2402) 3. Tiotropium vs. LABA (FOR258F2402, INHANCE) (< 65; ≥ 65 Jahre)	1: p = 0,554[f] 2: p = 0,679 3: p = 0,537
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1. Tiotropium vs. Placebo (205.259, FOR258F2402, INHANCE) 2. Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol (FOR258F2402) 3. Tiotropium vs. LABA (FOR258F2402, INHANCE) (< 65; ≥ 65 Jahre)	**1: p = 0,054[d,f], OR [KI]:** **< 65 0,64 [0,41; 0,99];** **≥ 65 1,42 [0,98; 2,08]** 2: p = 0,513 3: p = 0,475

(Fortsetzung)

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[c]; 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 % FEV_1; ≥ 50 % FEV_1)	p = 0,466
	Patienten mit mindestens einer Exazerbation	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214, 205.266) (< 50 % FEV1; ≥ 50 % FEV1) 2. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (mit / ohne Langzeitbehandlung mit Sauerstoff) 3. Tiotropium vs. Placebo (205.266) (kein / mindestens ein Krankenhausaufenthalt im Vorjahr) 4. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) (GOLD II; III; IV) 5. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (GOLD II; III; IV)	1: p = 0,599[f] 2: p = 0,964 3: p = 0,927 **4: p < 0,001; OR [KI]:** **G II 0,79 [0,68; 0,92];** **G III 1,08 [0,91; 1,28];** **G IV 1,77 [1,18; 2,64]** **5: p = 0,060[c]; OR [KI]:** **G II 0,87 [0,76; 1,00];** **G III 0,86 [0,74; 0,99];** **G IV 0,57 [0,42; 0,79]**
	Zahl der Exazerbationen	1. Tiotropium vs. Placebo (205.214) (< 50 % FEV_1; ≥ 50 % FEV_1) 2. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) (GOLD II; III; IV) 3. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (GOLD II; III; IV)	1: p = 0,971 2: p = 0,890 **3: p = 0,083[b], Rate Ratio [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]**

(Fortsetzung)

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 % FEV_1; 35 %–50 % FEV_1; ≥ 50 % FEV_1)	**1: p = 0,150[d]; OR [KI]:** **≤ 35 % FEV_1 0,56 [0,36; 0,87];** **35 %–50 % FEV_1 1,13 [0,53; 2,43];** **≥ 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 im Vorjahr)	**3: p < 0,05[d]; OR [KI]:** **kein KHA 0,50 [0,31; 0,80];** **mindestens ein KHA 1,40 [0,76; 2,60]**
		4. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) (GOLD II; GOLD III und IV)	**4: p = 0,018; OR [KI]:** **G II 0,74 [0,61; 0,91];** **G III 1,06 [0,90; 1,25];** **G IV 1,08 [0,77; 1,53]** **(G III / IV 1,06 [0,92;1,23])**
	Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT) (GOLD II; III; IV)	p = 0,848
	SGRQ-Score	Tiotropium vs. Placebo (205.247, 205.256) (< 50 % FEV_1; ≥ 50 % FEV_1)	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[c]; MWD [KI]:** **≤ 50 % FEV_1 -15,2 [-39,6; 9,2];** **> 50 % FEV_1 9,1 [-16,8; 35,1]**

(Fortsetzung)

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	Gesamtmortalität	1. Tiotropium vs. Placebo (205.259, 205.372[e]) ($\leq$ 50 % FEV_1; > 50 % FEV_1)	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 = 0,655
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Tiotropium vs. Placebo (205.259) ($\leq$ 50 % FEV_1; > 50 % FEV_1)	p = 0,277

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

Subgruppenmerkmal / Effektmodifikator	**Verfügbarer Endpunkt**	**Vergleich (Studienname) (Subgruppen-Operationalisierung)**	**Ergebnis Interaktionstest[a]**
Raucherstatus 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) (Ex-Raucher, Raucher)	1: p = 0,412 **2: p = 0,143[c]; MWD [KI]: Ex-Raucher 1,8 [-2,9; 6,5]; Raucher -3,5 [-8,8; 1,8]** 3: p = 0,658
	Patienten mit mindestens einer Exazerbation	1. Tiotropium vs. Placebo (205.266) 2. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (Ex-Raucher, Raucher) 3. Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE) (Ex-Raucher, Raucher)	1: p = 0,292 2: p = 0,951 3. p = 0,967
	Zahl der Exazerbationen	1. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (Ex-Raucher, Raucher) 2. Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason (INSPIRE) (Ex-Raucher, Raucher)	1. p = 0,752 **2. p = 0,079, Ex-Raucher p = 0,008[i]; Raucher p = 0,760**
	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]) 2. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT)[g] 3. Tiotropium vs. Placebo (Langzeitstudie UPLIFT)[h] 4. Tiotropium vs. Salmeterol (POET) (Ex-Raucher, Raucher)	1: p = 0,761 **2: p = 0,061[b]; HR [KI]: Ex-Raucher 0,82 [0,71; 0,95]; Raucher 1,08 [0,86; 1,36]** **3: p = 0,061[b]; HR [KI]: Ex-Raucher 0,77 [0,65; 0,91]; Raucher 1,04 [0,80; 1,34)** **4: p = 0,184[c]; HR [KI]: Ex-Raucher 0,65 [0,41; 1,04]; Raucher 1,03 [0,64; 1,66]**

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Verfügbare Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Fortsetzung)

a: Fett gedruckt, falls p ≤ 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.
i: statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Tiotropium.

♂: Männer; ♀: Frauen; G: Krankheitsstadium nach der GOLD; HR: Hazard Ratio; KHA: Krankenhausaufenthalt; KI: 95 %-Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio

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. In den meisten Fällen hatten die Subgruppenanalysen jedoch aus folgenden Gründen keine Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung:

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 20, Seite 98).

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 53). 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 Geschlecht: Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, Tiotropium vs. Placebo

Hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen ergab sich in der Langzeitstudie UPLIFT zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Wert zwischen 0,05 und 0,2) durch das Geschlecht. Die Ergebnisse der beiden Langzeitstudien EXACTT (2 Jahre) und UPLIFT (4 Jahre) zeigen keinen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen in der Gesamtpopulation, sodass sich insgesamt der Beleg für einen

Nutzen hinsichtlich dieses Endpunkts in der Gesamtpopulation auf 1 Jahr beschränkt (siehe Abschnitt 5.3.2.2).

Die oben genannte Subgruppenanalyse der Studie UPLIFT zeigte, dass bei Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium vorlag ($p = 0,029$), nicht aber bei Männern ($p > 0,999$). Es zeigte sich also ein Effekt hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen bei Frauen zugunsten von Tiotropium in dem beobachteten 4-Jahres-Zeitraum.

Die 2-Jahres-Studie EXACTT, zu der keine entsprechende Subgruppenanalyse vorlag, schloss ca. 500 Teilnehmer ein. Die Studie UPLIFT umfasste mit rund 6000 Teilnehmern den größten Teil von Patientendaten über einen längeren Beobachtungszeitraum und war daher für das Fazit als wesentlich mitbestimmend anzusehen.

Insgesamt ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Frauen hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen auch über einen Zeitraum von einem Jahr hinaus.

Subgruppenanalyse nach Schweregrad: Tiotropium vs. Placebo

In einer Publikation der Studie UPLIFT [18] zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo wurden Subgruppenanalysen nach Schweregrad berichtet, die nicht im Studienbericht zu der Studie berichtet und auch nicht im Studienprotokoll oder statistischen Analyseplan der Studie spezifiziert wurden. Aus diesem Grund müssen diese Analysen als post hoc durchgeführt angesehen werden, obwohl sie in der Publikation als präspezifiziert bezeichnet wurden. Die Patienten wurden gemäß den Kriterien der GOLD eingeteilt in GOLD II, III und IV. Aufgrund dieser üblichen Einteilung wurden die post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen als hinreichend ergebnissicher für die vorliegende Nutzenbewertung angesehen.

Häufigkeit der Exazerbationen

Während sich in der Gesamtgruppe der Studie UPLIFT hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen pro Expositionszeit ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium zeigte, war das Ergebnis hinsichtlich der Patienten mit mindestens einer Exazerbation statistisch nicht signifikant. Aufgrund dieser Ergebnisse gilt der Beleg für einen Nutzen, der sich in den Studien mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr gezeigt hatte, auch für den Zeitraum von über einem Jahr (siehe Abschnitt 5.3.2.1).

Hinsichtlich der Patienten mit mindestens einer Exazerbation ergab sich in der Subgruppenanalyse der Studie UPLIFT ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) durch den Schweregrad der Erkrankung. Es zeigte sich eine qualitative Interaktion zwischen den verschiedenen Schweregraden. Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit mittlerem Schweregrad (GOLD II) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit sehr schwerem Schweregrad (GOLD IV) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium.

Bei den Patienten mit schwerem Schweregrad war der Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant.

Für die Interpretation dieses Ergebnisses müssen auch die Ergebnisse zur Zahl der Exazerbationen pro Expositionszeit berücksichtigt werden. Dort ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad (p-Wert des Interaktionstests > 0,2, siehe Tabelle 64), sodass das statistisch signifikante Ergebnis in der Gesamtpopulation zugunsten von Tiotropium für alle untersuchten Schweregrade gilt.

Stellt man die Ergebnisse zur Zahl der Exazerbationen pro Expositionszeit und zum Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation für die einzelnen Schweregrade gegenüber, ergeben sich für die Patienten mit sehr schwerer COPD gegensätzliche Ergebnisse. Aufgrund dieser Ergebnisse ergibt sich aus der Langzeitstudie UPLIFT für diesen Schweregrad kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Aus den Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr gibt es hinsichtlich der Endpunkte zur Häufigkeit der Exazerbationen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad, sodass der Beleg für diesen Zeitraum für die Gesamtpopulation bestehen bleibt.

Die Studie UPLIFT umfasste mit rund 6000 Teilnehmern den größten Teil von Patientendaten über einen längeren Beobachtungszeitraum und war daher für das Fazit als wesentlich mitbestimmend anzusehen.

Insgesamt ergeben sich deshalb folgende Aussagen zum Nutzen von Tiotropium:

- Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr. Für den Zeitraum von über einam Jahr hinaus gilt dieser Beleg nur für Patienten mit mittelschwerer und schwerer COPD.

Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen

Weder hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen pro Expositionszeit noch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studien mit einer Dauer von über einem Jahr zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Aus diesem Grund wurde der Beleg für einen Nutzen für die Gesamtpopulation hinsichtlich der Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen auf den Zeitraum von bis zu einem Jahr beschränkt.

In der Subgruppenanalyse der Studie UPLIFT zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts Anteil Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) durch den Schweregrad der Erkrankung. In der Analyse der einzelnen Subgruppen zeigte sich für die Patienten mit mittlerem Schweregrad (GOLD II) ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium, während das Ergebnis für die höheren Schweregrade (GOLD III und IV) nicht statistisch signifikant war.

In der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad ($p > 0,2$), sodass das nicht statistisch signifikante Ergebnis aus der Gesamtgruppe für alle Schweregrade gilt (siehe Tabelle 64).

Die Studie UPLIFT umfasste mit rund 6000 Teilnehmern den größten Teil von Patientendaten über einen längeren Beobachtungszeitraum und war daher für das Fazit als wesentlich mitbestimmend anzusehen. Insgesamt ergeben sich deshalb folgende Aussagen zum Nutzen von Tiotropium:

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr. Für den Zeitraum über ein Jahr hinaus gilt dieser Beleg auch für Patienten mit mittelschwerer COPD.

Subgruppenanalyse nach Schweregrad: Zahl der Exazerbationen und Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. LABA

Hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen und hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation ergab sich in der Studie POET zum Vergleich von Tiotropium mit dem LABA Salmeterol jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests zwischen 0,05 und 0,2) durch den Schweregrad der Erkrankung. In der Gesamtpopulation dieser Studie, die für das entsprechende Fazit zum Vergleich Tiotropium vs. LABA wesentlich mitbestimmend war, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium gegenüber Salmeterol. Die Bewertung der Ergebnisse aus den 4 Studien für die Gesamtpopulation ergibt hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffgruppe LABA (siehe Abschnitt 5.3.2.1).

In der Subgruppenanalyse der Studie POET zeigte sich hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen lediglich beim höchsten Schweregrad (GOLD IV) ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten von Tiotropium. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation zeigte sich für die beiden höheren Schweregraden (GOLD III und GOLD IV) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Es ist jedoch zu beachten, dass sich die Effektschätzer der anderen Subgruppen sich nur unwesentlich von demjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Für den Endpunkt Anteil Patienten mit mindestens einer Exazerbation sind die Effektschätzer der beiden Subgruppen GOLD II und GOLD III sogar weiter vom Nulleffekt entfernt als der Effektschätzer der Gesamtpopulation. Es ist somit wahrscheinlich, dass die fehlende statistische Signifikanz in einzelnen Subgruppen vermutlich auf der geringeren Power in den einzelnen Subgruppen beruht. Darüber hinaus liegt jeweils lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor. Es zeigen sich dadurch Hinweise darauf, dass die Patienten mit höherem Schweregrad mehr von Tiotropium profitieren als die Patienten mit den geringeren Schweregraden, jedoch nicht

darauf, dass die Patienten mit den geringeren Schweregraden überhaupt nicht profitieren. Aufgrund dessen werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht infrage gestellt. 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-Jahres-Studie 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.

In der Studie UPLIFT 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 von 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 Studie UPLIFT. 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.

Subgruppenanalysen zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason nach Geschlecht und nach Raucherstatus: Zahl der Exazerbationen

Hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen ergab sich in der Studie INSPIRE zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason ein Beleg für eine Effektmodifikation (p < 0,05) durch das Geschlecht und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Wert zwischen 0,05 und 0,2) durch den Raucherstatus zu Studienbeginn. Für die Gesamtpopulation ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.

Bei der separaten Betrachtung von Männern und Frauen zeigte sich bei Männern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während bei Frauen

das Ergebnis statistisch signifikant zuungunsten von Tiotropium war (p = 0,004). Hinsichtlich des Raucherstatus zeigte sich bei Patienten, die zu Studienbeginn Raucher waren, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Ex-Rauchern ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tiotropium (p = 0,008).

In der Studie INSPIRE wurden ausschließlich Patienten mit schwerer COPD eingeschlossen, die bereits in der Vergangenheit Exazerbationen erlitten hatten. Jeder zweite Teilnehmer war 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 Glucocorticoid. Durch das Absetzen der Behandlung mit ICS wurden die Patienten in der Tiotropiumgruppe systematisch benachteiligt. Der in den Subgruppen Frauen und Ex-Rauchern aufgetretene Effekt zuungunsten Tiotropium kann möglicherweise allein deshalb erklärt werden.

Aufgrund dessen ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason hinsichtlich der Häufigkeit der Exazerbationen für die oben genannten Subgruppen.

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 hatten bis auf folgende Fälle keine Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung:

Zum einen zeigte eine Subgruppenanalyse der Studie UPLIFT zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo, dass bei Frauen – im Gegensatz zu Männern und zu dem Ergebnis der entsprechenden Gesamtpopulation der Studie – hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium vorlag.

Weiterhin zeigten sich auf Basis einer Subgruppenanalyse der Studie UPLIFT in der Gesamtschau der Ergebnisse hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen bei Patienten mit sehr schwerer COPD (GOLD IV) gegensätzliche Ergebnisse, sodass für diese Patienten insgesamt kein Beleg für einen Nutzen über den Zeitraum von über einem Jahr abgeleitet wurde.

Darüber hinaus zeigte sich in einer weiteren Subgruppenanalyse der Studie UPLIFT, dass bei Patienten mit einem mittleren Schweregrad (GOLD II) im Gegensatz zu den anderen Schweregraden (GOLD III und IV) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation vorlag.

Weiterhin zeigte eine Subgruppenanalyse derselben Studie zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo, dass bei den Exrauchern im Gegensatz zu den Rauchern und zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation hinsichtlich der Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von 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 als das Fazit wesentlich mitbestimmend angesehen.

Daher ergibt sich insgesamt

- ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Frauen hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen auch über einen Zeitraum von einem Jahr hinaus
- ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen über den Zeitraum von einem Jahr hinaus beschränkt auf Patienten mit mittlerem bis hohem Schweregrad
- ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen über den Zeitraum von einem Jahr hinaus für Patienten mit mittlerem Schweregrad
- ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Exrauchern (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 26 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.

Tabelle 65: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen zu Tiotropium bei COPD

	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien: Gruppenunterschied [95 %-KI]		
Endpunkt / Inhalator	**HandiHaler/Respimat**	**HandiHaler**	
	Tiotropium vs. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
COPD-Symptome			
TDI mittlerer Focal Score zu Studienende[a]	0,90 [0,74; 1,07] p < 0,001 **0,31 [0,25; 0,37][b]**	-0,07 [-0,54; 0,41] p = 0,778	0,80 [0,31; 1,29] p = 0,001
Responderanalysen[c]	**1,59 [1,39; 1,82] p < 0,001**	heterogene Ergebnisse, deshalb Betrachtung der Einzelsubstanzen bzw. -dosierungen Tio vs. 150 µg Indacaterol 0,78 [0,56; 1,09] p = 0,141 **Tio vs. 300 µg Indacaterol** **0,60 [0,43; 0,83] p = 0,002** Tio vs. Salmeterol heterogene Ergebnisse	**1,96 [1,22; 3,13] p=0,005**
Exazerbationen			
Patienten mit mindestens einer Exazerbation	**0,76 [0,70; 0,82][c] p < 0,001**	**0,87 [0,80; 0,94][c] p = 0,001**	**0,73 [0,55; 0,97][d] p = 0,032**
Subgruppenanalyse nach COPD-Schweregrad bei Studienbeginn	**4-Jahresstudie:** **Interaktion p < 0,001**	**Interaktion p = 0,060**	
GOLD II	**0,79 [0,68; 0,92][c]**	0,87 [0,76; 1,00][c]	
GOLD III	1,08 [0,91; 1,28][c]	0,86 [0,74; 0,99][c]	
GOLD IV	**1,77 [1,18; 2,64][c,e]**	0,57 [0,42; 0,79][c]	

(Fortsetzung)

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. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen	**0,79 [0,69; 0,91][c] p = 0,003**	**0,76 [0,65; 0,89][c] p < 0,001**	0,59 [0,31; 1,13][c] p = 0,109
Subgruppenanalyse nach COPD-Schweregrad bei Studienbeginn	**4-Jahresstudie: Interaktion p = 0,018**		
GOLD II	**0,74 [0,61; 0,91][c]**		
GOLD III/IV	1,06 [0,92;1,23][c]		
Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht	**4-Jahresstudie: Interaktion p = 0,06**		
Frauen	**-0,05 [-0,09; -0,01][f]**		
Männer	**0,00 [-0,03; 0,03][f]**		

(Fortsetzung)

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. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ mittlerer Total Score[g]	-2,97 [-3,47; -2,48] p < 0,001 -0, 23 [-0,27; -0,19][b]	heterogene Ergebnisse, deshalb Betrachtung der Einzelwirkstoffe: Tio vs. Formoterol 1,0 [-1,6; 3,5] p = 0,450 Tio vs. Indacaterol 1,85 [0,01; 3,68] p = 0,048 0,13 [0,00; 0,26][b] Tio vs. Salmeterol -1,44 [-3,23; 0,36] p = 0,117	heterogene Ergebnisse
Responder[c]	**1,41 [1,28; 1,52] p < 0,001**	heterogene Ergebnisse, deshalb Betrachtung der Einzelwirkstoffe Tio vs. Indacaterol 0,73 [0,56; 0,94] p < 0,016 Tio vs. Salmeterol heterogene Ergebnisse	
SF-36[a] mittlerer Summenscore „körperliche Gesundheit“	2,13 [1,50; 2,77] p < 0,001 **0,33 [0,23; 0,43][b]**		1,63 [0,28; 2,98] p = 0,018 0,23 [0,04; 0,42][b]
mittlerer Summenscore „psychische Gesundheit“	0,61 [-0,15; 1,37] p = 0,117		heterogene Ergebnisse

(Fortsetzung)

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. Placebo	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**
Todesfälle			
Gesamtmortalität	6- bis 12-Monats-Studien: 0,002 [-0,002; 0,005][h] p = 0,385 2- und 4[i]-Jahresstudie: p > 0,05[h]	-0,002 [-0,006; 0,003][h] p = 0,457	1,23 [0,30; 5,08][c] p = 0,777
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse[k]	4[i]-Jahresstudie:		
Ex-Raucher	**0,82 [0,71; 0,95][f] p = 0,009**	0,65 [0,41; 1,04]	
Raucher	1,08 [0,86; 1,36][f] p = 0,527	1,03 [0,64; 1,66]	
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen			
Patienten mit mindestens einem SUE	0,98 [0,89; 1,07][c] p = 0,645	0,87 [0,78; 0,98][c,j]	heterogene Ergebnisse
Studienabbruch wegen UE	6- bis 12-Monats-Studien: heterogene Ergebnisse 2- und 4-Jahres-Studie: p < 0,05[f,j] zugunsten von Tiotropium	heterogene Ergebnisse[j]	0,77 [0,44; 1,37][d] p = 0,379
Patienten mit mindestens einem UE	0,98 [0,91; 1,06][c] p = 0,601	1,02 [0,85; 1,22][c] p = 0,828	0,88 [0,48; 1,61][c] p = 0,681

(Fortsetzung)

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: Mittelwertdifferenz, positive 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 beziehungsweise oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.
c: Odds Ratio.
d: Relatives Risiko.
e: Hinsichichtlich der Zahl der Exazerbationen zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrads. Demnach gilt das Ergebnis der Gesamtpopulation (statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium).
f: Ergebnis aus Studie(n) mit HandiHaler.
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: Das Ergebnis war nicht interpretierbar, da bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse auch Ausprägungen der Grunderkrankung COPD berücksichtigt wurden.
k: Hazard Ratio.

KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropiuum; 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 12 placebokontrollierten Studien erhoben. Da sich in den Meta-Analysen zu den Scores der Symptome Giemen, Husten und Brustenge jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den verwendeten Inhalatortyp zeigte, wurden die Studien getrennt nach Inhalatortyp bewertet. Hinsichtlich der Einzelsymptomscores zeigte sich lediglich in der Meta-Analyse der Studien zum Vergleich von Tiotropium (appliziert mit dem Respimat) mit Placebo für das Symptom Giemen ein statistisch signifikanter Unterschied und sicher nicht irrelevanter Effekt, und zwar zugunsten von Tiotropium. Hinsichtlich der Tage ohne COPD-Symptomatik zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium (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 [-0,28; -0,15] p < 0,001 -0,34 [-0,46; -0,23][b]
Symptomscore Kurzatmigkeit[a]	heterogene Ergebnisse [c]	
Symptomscore Husten[a]	-0,06 [-0,10; -0,02] p = 0,002 -0,10 [-0,16; -0,04][b]	-0,13 [-0,21; -0,05] p = 0,002 -0,17 [-0,28; -0,06][b]
Symptomscore Brustenge[a]	-0,07 [-0,13; -0,01] p = 0,023 -0,11 [-0,20; -0,01][b]	-0,15 [-0,21; -0,08] p < 0,001 -0,23 [-0,34; -0,12][b]
Symptomscore Sputummenge[a]	-0,07 [-0,14; -0,003] p = 0,039 heterogene Ergebnisse	
Symptomsummenscore[a]	p = 0,108[d]	
Anteil Tage mit starker COPD-Symptomatik [%]	heterogene Ergebnisse	
Anteil Tage ohne COPD-Symptomatik [%]	2,21 [0,57; 3,85] p = 0,008	

Leere Zellen: keine Daten vorhanden.

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 10 der 11 Studien lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.
d: Nur in einer Studie berichtet, Gruppenunterschied nicht genannt.

KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

Hinsichtlich des mittleren TDI-Focal-Scores wurde der Effekt zugunsten von Tiotropium aus der Meta-Analyse der 11 Studien, die diesen Endpunkt untersuchten, als relevant bewertet. Auch in der Meta-Analyse der vorliegenden 8 TDI-Responderauswertungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium (siehe Tabelle 65). Der Interaktionstest zeigte in beiden Auswertungen keine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Die Mehrzahl der Studien hatte ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Aus den Ergebnissen zu den Einzelsymptomscores, den Tagen ohne COPD-Symptomatik und dem TDI ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen (unabhängig vom Inhalatortyp, untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

Daten zur Häufigkeit von **Exazerbationen** wurden in allen 22 Studien erhoben, die Tiotropium mit Placebo (21 Studien) bzw. keiner Behandlung (1 Studie) verglichen. Die Ergebnisse von Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten 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 von 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 von 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-Jahres-Studie UPLIFT ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten von Tiotropium (Wilcoxon-Test $p < 0{,}001$). Die Ergebnisse aus den 5 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. In einer **Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation nach COPD-Schweregrad zur Baseline** der 4-Jahres-Studie UPLIFT ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation. In dieser Studie, die rund 90 % aller hinsichtlich dieses Endpunkts über einen längeren Zeitraum beobachteten Patienten stellt, ergaben sich bei den Patienten mit dem höchsten Schweregrad (GOLD IV) diskrepante Ergebnisse im Vergleich zum Endpunkt Zahl der Exazerbationen (siehe Tabelle 65). Für diese Patienten ergab sich somit kein Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Häufigkeit der Exazerbationen in dem Zeitraum von über einem Jahr. Für Patienten mit geringeren Schweregraden (GOLD II und III) zeigte sich diese Diskrepanz nicht. Daher ergibt sich zusammenfassend ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp) für den Zeitraum von bis zu einem Jahr und für Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer COPD (GOLD II und III) über diesen Zeitraum hinaus.

Daten zur **Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen** wurden in 18 placebokontrollierten Studien berichtet. Die Ergebnisse von Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten 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 von 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. Die entsprechende **Subgruppenanalyse zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen nach Geschlecht** der 4-Jahres-Studie UPLIFT ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. In dieser Studie, die rund 90 % aller hinsichtlich dieses Endpunkts über einen längeren Zeitraum beobachteten Patienten stellt, zeigte sich lediglich bei Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 65). In einer weiteren **Subgruppenanalyse zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen nach** Schweregrad zu Studienbeginn der Studie UPLIFT ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei den Patienten mit mittlerem Schweregrad (GOLD II) zeigte sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Deshalb ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium und für den Zeitraum über ein Jahr hinaus ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Frauen sowie ein Beleg bei Patienten mit mittlerem Schweregrad hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (unabhängig vom Inhalatortyp).

Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wurden in insgesamt 18 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 mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zeigten in der Meta-Analyse der SGRQ-Responderanalysen beim Vergleich Tiotropium vs. Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von 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-Jahres-Studie 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 von 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-Jahres-Studie 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 von 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. Die Mehrzahl der Studien wies zwar ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial auf, der Einfluss des hohen Verzerrungspotenzials dieser Studien auf das Ergebnis wurde aber als gering angesehen. Deshalb ergibt sich zusammenfassend für den Zeitraum von bis zu einem Jahr ein Beleg für 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 12 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 von Tiotropium, nicht aber in der deutlich größeren 2-Jahres-Studie EXACTT. 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. In der Studie 205.365 zeigte sich beim WPAI nur in 1 der 4 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium, der aber nicht als relevant bewertet wurde. Daher ergibt sich aus diesen Endpunkten insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit. Bei diversen Einzelendpunkten zur Erfassung der Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten zeigte sich in einer Meta-Analyse aus 2 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Dieser Unterschied konnte zwar in den anderen Studien nicht bestätigt werden, die beiden Studien stellten aber einen Großteil der Patienten. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Fähigkeiten.

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-Jahres-Studie 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 von 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 mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten 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 Schaden von Tiotropium im Vergleich zu Placebo.

Tiotropium zusätzlich zu LABA im Vergleich zu LABA

Zum Vergleich der Kombination aus Tiotropium und Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie lag 1 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 einem Wirkstoff der Wirkstoffklasse LABA 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-Scores erwies sich als nicht nachvollziehbar. Somit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur Gesamtmortalität und zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen lagen keine verwert-

baren 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 LABA

In den 3 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. LABA, in denen Ergebnisse zu **COPD-Symptomen** berichtet wurden, zeigte sich in den Meta-Analysen beziehungsweise den Ergebnissen der Einzelstudien zu den Symptomscores Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Brustenge, zum Symptomsummenscore und zu den Tagen mit starker und ohne Symptomatik jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen oder es lag eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung vor. In der Meta-Analyse aus allen Studien mit dem Vergleich Tiotropium vs. LABA (Indacaterol und Salmeterol) zum TDI zeigt sich eine bedeutsame Heterogenität. Bei separater Betrachtung der Einzelwirkstoffe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium gegenüber Indacaterol (Dosierung 300 µg). In der entsprechenden Meta-Analyse zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung (siehe Tabelle 65). Daher ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber Indacaterol (Dosierung 300 µg) hinsichtlich der COPD-Symptome.

Die 5 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 von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA. 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

Die 5 Studien, die zu diesem Vergleich Daten zur **Notwendigkeit 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 von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA. 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

In den 4 Studien, in denen zu diesem Vergleich Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erhoben wurden, zeigte sich in der Meta-Analyse zum mittleren SGRQ-Total-Score und in der Responderanalyse jeweils eine bedeutsame Heterogenität, die durch den Wirkstoff der Vergleichsgruppe bzw. durch die fehlende Verblindung von Tiotropium erklärt werden konnte. In daraufhin durchgeführten separaten Analysen zum Vergleich mit Formoterol, Indacaterol bzw. Salmeterol (mittlere Änderung des SGRQ) beziehungsweise mit Salmeterol (SGRQ-Responderanalysen) zeigte sich entweder kein statistisch signifikanter Unterschied, ein irrelevanter Effekt konnte nicht sicher ausgeschlossen werden oder es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität in der Meta-Analyse ohne eindeutige Ergebnisrichtung. In der Responderanalyse des Vergleichs Tiotropium vs. Indacaterol zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium (siehe Tabelle 65). Beim EQ-5D zeigte sich für den Vergleich Tiotropium vs. LABA kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium gegenüber dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die 4 Studien zu diesem Vergleich zeigten in den Einzelstudien beziehungsweise Meta-Analysen hinsichtlich diverser 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 der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

Hinsichtlich der Endpunkte zur **COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität** zeigte sich in der Studie POET zu diesem Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analysen zur **COPD-bedingten Letalität** und zur **Gesamtmortalität** aller 2 beziehungsweise 5 Studien, die zu diesem Vergleich Daten erhoben hatten, zeigten 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 der Wirkstoffklasse LABA.

Hinsichtlich **unerwünschter Arzneimittelwirkungen** (Ergebnisse siehe Tabelle 65) zeigte sich in den Meta-Analysen der 5 Studien dieses Vergleichs zum Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse jeweils ein Effekt zugunsten von Tiotropium. In alle 5 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 von 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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium und LABA. Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zur Wirkstoffklasse LABA.

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 die Responderanalyse des TDI-Focal-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium. Daher ergibt sich, basierend auf 2 Studien mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial, ein Hinweis auf 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 von 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 von 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 / Fluticason

Zum Vergleich von Tiotropium mit der Kombination aus Salmeterol und Fluticason wurden 2 Studien in die Bewertung eingeschlossen. Für die Endpunkte COPD-Symptome, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Studienabbruch wegen UE und Patienten mit mindestens einem UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass sich hier kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium ergibt. Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich in einer 2-Jahresstudie zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium ($p = 0,033$), aufgrund der erhöhten Unsicherheit durch die fehlende Nachbeobachtung der Studienabbrecher ergibt sich hier aber kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen Tiotropium und der Kombination aus Salmeterol und Fluticason. Hinsichtlich Exazerbationen zeigte sich in der Gesamtgruppe der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Subgruppenanalysen zur Zahl der Exazerbationen zeigte sich in der 2-Jahresstudie bei Frauen ($p = 0,004$) und bei Ex-Rauchern ($p = 0,008$) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tiotropium. Aufgrund der systematischen Benachteiligung der Tiotropiumgruppe durch unkontrolliertes Absetzen der Behandlung mit inhalativen Glucocorticoiden zu Studienbeginn bei der Hälfte der Patienten, wurde auch hier kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen zwischen den Therapieoptionen abgeleitet. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium ($p = 0,022$). In der Studie wurden allerdings auch Exazerbationen als SUE dokumentiert. Exazerbationen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Anhand der vorliegenden Daten war es nicht möglich, die Patienten aus der Auswertung auszuschließen, bei denen eine Exazerbation als einziges SUE angegeben war. Eine adäquate Bewertung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt war dadurch nicht gegeben. Somit wurde aus dem Ergebnis kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium im Vergleich zur Kombination aus Salmeterol und Fluticason abgeleitet.

Tabelle 67 stellt die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 67: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage

Endpunkt / Inhalator	**HandiHaler/Respimat**	**HandiHaler**				
	Tiotropium vs. Placebo	**Tiotropium / LABA vs. LABA**	**Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason**	**Tiotropium vs. LABA**	**Tiotropium vs. Ipratropium**	**Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason**
COPD-Symptome	↑↑	⇔		⇔ / ↓[a]	↑↑	⇔
Exazerbationen	↑↑↑[b]	⇔	⇔	↑↑↑	↑↑↑	⇔
Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	↑↑↑[c]	⇔		↑↑↑	⇔	⇔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑↑[d]	⇔	⇔	⇔ / ↓[e]	⇔	⇔
Teilbereich körperliche Gesundheit	↑↑↑				⇔	
Körperliche Belastbarkeit	↑[d,f]	⇔		⇔	⇔	⇔
COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	⇔			⇔		
COPD-bedingte Letalität	⇔	(⇔)		⇔		
Gesamtmortalität	↑↑ bei Ex-Rauchern[g]	(⇔)		⇔	(⇔)	⇔
SUE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔
Abbruch wegen UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔
UE	⇔	⇔		⇔	⇔	⇔

(Fortsetzung)

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: Gegenüber der Wirkstoffklasse der LABA zeigten sich heterogene Ergebnisse. Im Vergleich zu dem LABA Indacaterol in der Dosierung 300 µg ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium bei Atembeschwerden.
b: Beleg ergibt sich für Patienten mit einem sehr schwerem COPD-Schweregrad (GOLD IV) nur für den Zeitraum von bis zu einem Jahr.
c: Beleg ergibt sich nur für den Zeitraum von bis zu einem Jahr. Für Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad (GOLD II) gilt dieser Beleg auch für den Zeitraum von über einem Jahr. Darüber hinaus ergibt sich für Frauen ein Hinweis, dass dieser Nutzen auch über den Zeitraum von einem Jahr hinaus besteht.
d: Beleg ergibt sich nur für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr.
e: Gegenüber der Wirkstoffklasse der LABA zeigten sich heterogene Ergebnisse. Im Vergleich zu dem LABA Indacaterol ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
f: Der Anhaltspunkt für einen Nutzen bezieht sich ausschließlich auf die Fähigkeit der Ausübung alltagspraktischer Fähigkeiten.
g: 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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Der sich daran anschließende Abschnitt 6.3 stellt die wesentlichen Themenkomplexe der Anhörung zusammen. Dabei werden zunächst die bereits in den Abschnitten 6.1 bis 6.2 aufgegriffenen Punkte aus den Stellungnahmen aufgeführt und weitere Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht ebenfalls adressiert wurden, diskutiert.

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 17 der 21 placebokontrollierten Studien, in der Studie mit unbehandelter Kontrolle sowie in allen aktivkontrollierten Studien wurde der HandiHaler als Inhalator eingesetzt. Die Anwendung von Tiotropium mit dem Respimat wurde ausschließlich in 4 placebokontrollierten 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 21 placebokontrollierten 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 aktivkontrollierten 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), d. h. insgesamt 5 Studien zum Vergleich von Tiotropium mit einem Wirkstoff der Wirkstoffklasse LABA. Damit lagen zwar Studien zu den relevanten Therapiealternativen zu Tiotropium vor, wegen der geringen Anzahl der aktivkontrollierten Studien konnten jedoch nicht zu allen Vergleichen ergebnissichere Aussagen gemacht werden.

Von den eingeschlossenen Studien wurden 21 Studien vom Hersteller von Tiotropium gesponsert und 3 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 205.126A / 205.126B. 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 205.126A / 205.126B 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. Aus Sicht des Instituts ist in dieser Studie kein fairer Vergleich gegeben. Jeder zweite Teilnehmer war 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 Glucocorticoid. Durch das Absetzen der Behandlung mit ICS wurden die Patienten in der Tiotropiumgruppe systematisch benachteiligt. Wouters et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit COPD, die bereits mit ICS behandelt waren, für verschiedene, auch patientenrelevante Endpunkte zeigen, dass das Absetzen von ICS zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen kann [128]. Dabei ist zu beachten, dass die in der Studie von Wouters und Kollegen untersuchten Patienten einen geringeren COPD-Schweregrad hatten als die Patienten in der Studie INSPIRE, in welche ausschließlich Patienten mit schwerer COPD ($FEV_1 \leq 50$ % vom Sollwert) und Exazerbationen in der Vergangenheit eingeschlossen wurden. Bei solchen Patienten ist eine Behandlung mit ICS am ehesten angezeigt. Weiterhin war der Anteil der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, sehr hoch und deutlich unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, wobei unter der Behandlung mit Tiotropium mehr Patienten die Studie abgebrochen hatten. Diese unterschiedlichen Abbruchraten lassen sich möglicherweise auch auf die Benachteiligung der Tiotropiumgruppe zurückführen. Darüber hinaus ist unklar, ob

die Studie tatsächlich über den gesamten Studienverlauf verblindet war. Das Aussehen der Tiotropiumkapseln und der entsprechenden Placebokapseln war unterschiedlich. Es wurde zwar versucht, die Studie dennoch zu verblinden, indem die Ausgabe der Studienmedikation zentral erfolgte und die Patienten angewiesen waren, diese anderen Studienteilnehmern, dem behandelnden Personal und den Endpunkterhebern nicht zu zeigen. Ob dadurch über den Studienzeitraum von 2 Jahren die Verblindung aufrecht erhalten werden konnte, ist fraglich. Zusammenfassend stellen verschiedene Aspekte des Studiendesigns die interne Validität der Ergebnisse der Studie infrage, was Auswirkungen auf alle in der Studie untersuchten Endpunkt haben kann. Diese Aspekte wurden bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Die Einschätzung der Validität der Studie wird von mehreren Autoren geteilt. In einem Cochrane Review wurde die Fragestellung des Vergleichs von Tiotropium vs. der Kombination aus Salmeterol und Fluticason systematisch untersucht [129]. Auch in dieser systematischen Übersicht wird die interne Validität der Studie INSPIRE als gering angesehen, sodass die Autoren keine Schlussfolgerungen aus dieser Studie ableiten. Die Validität der Studie INSPIRE wurde auch in einer Reihe von Leserbriefen kritisch gesehen, die als Reaktion auf die Publikation von Wedzicha 2008 publiziert wurden [130-134]. Die Autoren kritisierten insbesondere das Absetzen der ICS-Therapie in der Tiotropiumgruppe sowie die deutlich unterschiedlichen Abbruchraten in den Behandlungsgruppen, die teilweise auf die Benachteiligung der Patienten in der Tiotropiumgruppe zurückgeführt wurden.

Im Rahmen der Anhörung wurde in einer Stellungnahme die Argumentation aus dem Vorbericht kritisiert, nach der der Vergleich von Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason deshalb nicht für die Nutzenbewertung relevant ist, weil er keine für Patienten mit COPD sinnvollen Therapiealternativen untersucht. Nach Meinung der Stellungnehmenden gibt es eine Population von Patienten mit COPD, für die die in der Studie INSPIRE verglichenen Behandlungen direkte Therapiealternativen darstellen. Begründet wurde dies mit einer entsprechenden Empfehlung in der aktualisierten GOLD-Leitlinie, zitiert wurde die entsprechende Tabelle eines Handouts für die Teilnehmer des GOLD-Symposiums 2011 [135]. Weiterhin wurde argumentiert, dass die fixe Kombination aus Salmeterol und Fluticason auch für mittelschwer erkrankte Patienten (50 % $\leq$ FEV_1 < 60 % des Sollwertes) zugelassen sei und es somit eine Patientensubpopulation gebe, für die sowohl Tiotropium als auch die fixe Kombination aus Fluticason und Salmeterol zugelassen sei.

Zunächst ist zu betonen, dass es sich bei der GOLD nicht um eine Leitlinie sondern um ein Strategiepapier handelt. Dies wurde auch von Prof. Vogelmeier, einem Mitautor der GOLD, in der mündlichen Erörterung unterstrichen mit Bezug darauf, dass die Empfehlungen nicht auf Evidenz beruhten, sondern die Evidenz für deren Aussagen noch erarbeitet werden müsse. Zum Zeitpunkt der mündlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht war bereits die überarbeitete Version der GOLD von 2011 veröffentlicht [136]. Ungeachtet dessen ist die Kritik des Stellungnehmenden aus Sicht des Instituts berechtigt, dass für die Einschätzung der Relevanz des Vergleichs nicht abschließend geklärt werden kann, ob es sich bei den untersuchten Arzneimitteln um sinnvolle Therapiealternativen handelt. Auf die

Argumentation aus dem Vorbericht wurde daher verzichtet und die Studie INSPIRE und der entsprechende Vergleich der Studie Fang 2008 in die Bewertung aufgenommen.

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 [137]. 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 [138] 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 71 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 definiert, birgt die Gefahr mangelnder Messsicherheit 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 35 auf Seite 137), 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 (in den meisten Fällen bezogen auf die Expositionszeit) 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 exazerbations-bedingten 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 pro Expositionszeit dar, wie er in den meisten Fällen erhoben wurde. 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.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden in einer Stellungnahme verschiedene Konstellationen genannt, bei denen die Zeit bis zum Ereignis zusätzliche relevante Informationen liefere.

- Exazerbationen seien keine unabhängigen Ereignisse, da die eingeleitete Therapie der Exazerbation die Exazerbationshäufigkeit beeinflusse.
- Studien von 6 Monaten, bei denen nicht jeder „Exazerbierer“ exazerbiere
- Studien mit hoher und früher Drop-out-Rate
- Patienten mit schwerer COPD und verkürzter Lebenserwartung

Dieser Punkt wurde in der mündlichen Erörterung von den Stellungnehmenden folgendermaßen konkretisiert: Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Exazerbation sei am wenigsten anfällig für eine systematische Verzerrung bei der Messung der Häufigkeit von Exazerbationen. Er erfasse im Gegensatz zum Endpunkt Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation mit der Kaplan-Meier-Methode auch die Beobachtungszeiten der Patienten, die nicht exazerbiert haben.

Es ist zwar richtig, dass durch eine Kaplan-Meier-Auswertung der Zeit bis zur ersten Exazerbation mehr Informationen genutzt werden als bei der Auswertung der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, nämlich die vergangene Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Exazerbation bzw. bis zur Zensierung durch das Studienende oder den Studienabbruch bei Patienten, die keine Exazerbation erlitten haben. Diese Zeit ist aber bei dem Endpunkt Zahl der Exazerbationen berücksichtigt, da diese in den allermeisten Studien auf die Expositionszeit der Patienten bezogen ist. Somit werden die fehlenden Informationen hinsichtlich des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer Exazerbation ergänzt durch die Bewertung der Zahl aufgetretener Exazerbationen pro Expositionszeit, sodass keine patientenrelevanten Informationen verloren gehen. In diesem Endpunkt wird, genau wie bei der Zeit bis zur ersten Exazerbation, auch die Expositionszeit derjenigen Patienten berücksichtigt, die keine Exazerbation erlitten haben.

Die Stellungnehmenden merkten weiterhin mit Verweis auf die Arbeit Vestbo 2011 [139] an, dass der Endpunkt Zahl der Exazerbationen, auch pro Expositionszeit, eine erhöhte

Anfälligkeit für systematische Verzerrung durch das „differential Drop-out“ habe, da Patienten mit Exazerbationen eher abbrächen. Daraus könnte eine Verzerrung entstehen, da bei diesen Patienten die nachfolgenden, eventuell eng beieinanderliegenden Exazerbationen nicht erfasst würden. Denn Exazerbationen seien keine unabhängigen Ereignisse; vielmehr komme es zu einer Clusterung, wie in der Arbeit von Hurst 2009 [140] gezeigt worden sei.

In der von den Stellungnehmenden zitierten Arbeit Vestbo 2011 [139] wird am Beispiel von Patienten mit COPD aus einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt, dass ein Risikofaktor für den frühen Studienabbruch die Häufigkeit von Exazerbationen in der Behandlungsphase der Studie ist. Demnach bleiben im späteren Studienverlauf vornehmlich diejenigen Patienten unter Beobachtung, die weniger Exazerbationen erlitten haben. Dadurch kann es im Falle von unterschiedlichen Abbruchraten zwischen den Behandlungsgruppen zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes kommen. Es ist jedoch fraglich, ob dieser Nachteil durch die Verwendung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Exazerbation aufgehoben wird, da es sich bei Exazerbationen um wiederkehrende Ereignisse handelt und dieser Endpunkt nur das erste Ereignis berücksichtigt. Die Zeit bis zur ersten Exazerbation kann somit nur ein indirektes Maß für die Zahl der Exazerbationen pro Zeit sein unter der Annahme, dass Patienten, die ihre erste Exazerbation später nach Studienbeginn erleiden, eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, im weiteren Studienverlauf weitere Exazerbationen zu bekommen.

Die Arbeit von Hurst 2009 [140] ist zudem nicht dafür geeignet, um eine Clusterung von Exazerbationen nachzuweisen. Hurst und Kollegen betrachten lediglich die Zeiten zwischen den Exazerbationen, ohne die einzelnen Patienten in der Auswertung zu berücksichtigen. Dies wäre aber notwendig gewesen.

Insgesamt ergibt sich kein Änderungsbedarf im Vergleich zum Vorbericht.

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 7 Studien enthielten separate Ergebnisse zu mittelschweren Exazerbationen (205.214, 205.256, 205.259, 205.266, 205.372, NVA237A2303, 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 103 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 56, Seite 197), 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 [141-148]. Die Subgruppenanalyse nach Raucherstatus zur Gesamtmortalität der Studie UPLIFT wurde in systematischen Übersichten bisher nicht thematisiert, auch nicht in einem Review von 2010 speziell zum Endpunkt Mortalität [149], da die entsprechende Publikation [99] dieser Ergebnisse erst nach der letzten Recherche zu den Arbeiten zu diesem Endpunkt erfolgte. Die Bewertung von Tiotropium als Add-on-Therapie zu einer Grundmedikation (LABA beziehungsweise Salmeterol / Fluticason) findet sich in nur einer aktuellen Übersicht Mills 2011 [148]. Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung finden die Autoren beim Vergleich Tiotropium / LABA vs. LABA keinen Effekt bei dem von ihnen betrachteten Endpunkt Häufigkeit von Exazerbationen.

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.

Unerwünschte Ereignisse: Vergleich mit Ipratropium und mit LABA

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 mehrere der untersuchten Vergleiche ein signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Tiotropium vs. Ipratropium und Tiotropium vs. LABA) 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.

In einer Stellungnahme zum Vorbericht wurde das Vorgehen, Patienten, die ausschließlich Exazerbationen als SUE erlitten hatten, im Falle des Vergleichs Tiotropium vs. Ipratropium

aus der Auswertung der Patienten mit mindestens einem SUE auszuschließen, für nicht adäquat gehalten. Da sich bei den exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalten bei diesem Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt habe, würden diese Ereignisse nicht berücksichtigt. Nutzen- und Schadensereignisse hätten die gleiche Patientenrelevanz und könnten in einem Messparameter zusammengefasst werden. Auch die GCP-Verordnung [150] und die „Rules governing medicinal products in the European Union“ [151] würden bei der Auswertung der SUE nicht die Unterscheidung vornehmen, ob ein SUE eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellt oder nicht. Dieses projektspezifisch vom üblichen Vorgehen abweichende methodische Vorgehen hätte im Berichtsplan dargelegt und zur Diskussion gestellt werden müssen.

Zunächst ist anzumerken, dass der Stellungnehmende grundsätzlich die im Vorbericht angewandte Methodik, die exazerbationsbedingten Ereignisse aus der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse auszuschließen, als nachvollziehbar ansieht und akzeptiert. Er hinterfragt sie lediglich, abhängig vom Ergebnis, in dem Fall, in dem sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen zeigte. Das Vorgehen vom jeweiligen Ergebnis abhängig zu machen, ist aus Sicht des Instituts nicht angemessen. Auch das Argument, dass die Ereignisse nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt würden, ist nicht nachvollziehbar. Die exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalte wurden im Bericht berücksichtigt, nämlich im Rahmen der Bewertung des entsprechenden Nutzenendpunktes. Die Tatsache, dass hier kein statistisch signifikanter Unterschied auftrat, rechtfertigt nicht die Vermengung von Nutzen- und Schadensereignissen, denn ein solcher Endpunkt ist nicht interpretierbar. Die GCP-Verordnung [150] definiert zwar den Begriff SUE allgemein, differenziert „SUE“ aber gleichzeitig sehr wohl gegenüber dem Begriff „Nebenwirkung“. Die vom Stellungnehmenden zitierten „Rules governing medicinal products in the European Union“ [151] fordern in bestimmten Fällen beschleunigte Berichte für ein „Lack of Efficacy“ und sehen ein reguläres „Lack of Efficacy“ als Bestandteil des Periodic Safety Update Report. Die Regelungen besagen also nicht, dass solche Ereignisse undifferenziert hinsichtlich potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen betrachtet werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren bereits im Berichtsplan als Endpunkt festgelegt. Als Operationalisierung für diesen patientenrelevanten Endpunkt dienen unerwünschte Ereignisse in den Studien. Als Bewertungsgrundlage für potenzielle Unterschiede in diesem Endpunkt können diese nur geeignet sein, wenn sie keine Nutzenereignisse beinhalten. Das Vorgehen stellt also kein abweichendes methodisches Vorgehen dar, das im Berichtsplan hätte dargelegt und zur Diskussion gestellt werden müssen.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Stellungnahme kein Änderungsbedarf für den Bericht.

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 [152]. Eine derartige Anpassung der Dosis war in keiner der 3 Studien vorgesehen, obwohl alle Studien auch Patienten mit schwerer COPD einschlossen.

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 [153-157]. 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 [158,159]) hatte auch zusätzlich einen Studienarm, in dem die Patienten durchgehend mit 200 µg 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.

Im Vorbericht wurde die fehlende Möglichkeit der Anpassung der Salmeteroldosis „bei stärkeren Beschwerden“ durch den Arzt auf das Doppelte so interpretiert, dass in den eingeschlossenen Studien für Patienten mit schwerer COPD nicht von einer optimierten Anwendung von Salmeterol ausgegangen werden kann. Daher wurde das Fazit des Vorberichts zum Vergleich von Tiotropium mit Salmeterol auf die Salmeterol-Standarddosis von 100 µg pro Tag beschränkt. Dazu wurden widersprüchliche Stellungnahmen eingereicht.

So wurde in einer Stellungnahme angeregt, die Beschränkung der Aussagen auf die 100-µg-Dosis von Salmeterol noch stärker in den Vordergrund zu rücken, „damit hier keine falschen Schlussfolgerungen gezogen werden können“. Andererseits wurde in 2 weiteren Stellungnahmen das Potenzial der 200-µg-Dosis von Salmeterol, die Therapie zu optimieren in Zweifel gezogen. Die Fachinformation [160] nenne das häufigere Auftreten von Tachykardien und Tremor bei höheren Dosen. Zitiert wurde in diesem Zusammenhang die Studie Boyd 1997 [158], deren Ergebnisse oben skizziert sind. In einer Stellungnahme wurde

betont, dass die erhöhte Salmeteroldosis in der klinischen Versorgung aufgrund der erhöhten Nebenwirkungsrate keinen Stellenwert besitze.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zwar keine Evidenz für den Nutzen der erhöhten Salmeteroldosis gegenüber Tiotropium vorliegt, die praktische Relevanz dieser fehlenden Erkenntnis aber für die klinische Praxis als gering erachtet wird. Daher wurde der Punkt im Abschlussbericht für das Fazit der Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen.

Bewertung von Tiotropium im Vergleich zu aktiven Komparatoren in anderen systematischen Übersichten

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert hinsichtlich des Vergleichs Tiotropium vs. LABA unter anderem auf den Studien FOR258F2402, INHANCE und POET. Die Publikation der Studie FOR258F2402 [104] wurde in der Mehrzahl der aktuellen Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt. Die Publikationen der Studien INHANCE und POET [106,107,111] wurden in keiner der Arbeiten ausgewertet. Zumeist ist dies dadurch begründet, dass diese Veröffentlichungen erst nach der letzten Recherche der aktuellen Übersichtsarbeiten erschienen.

Da der Beleg für den Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber LABA hinsichtlich von Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen im Wesentlichen auf den Ergebnissen der Studie POET basiert, findet die Mehrzahl der aktuellen systematischen Übersichten [141-143,146-148,161] keine entsprechenden Effekte. In 2 Übersichtsarbeiten wird trotz einer zur vorliegenden Bewertung unterschiedlichen Datengrundlage ein Effekt hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen zugunsten von Tiotropium gegenüber Salmeterol beziehungsweise LABA festgestellt. Baker 2009 [144] verwendet eine Netzwerk-Meta-Analyse („Mixed Treatment Comparison Meta-analysis“), van den Bruel [161] eine Meta-Analyse mit inverser Varianzmethode.

In ihrer Bewertung des Vergleichs von Tiotropium und Ipratropium basieren die aktuellen Übersichten [141-143,145,147,149,161] im Wesentlichen auf der Publikation Vincken 2002 [79]. Die Ergebnisse dieser Veröffentlichung werden im nachfolgenden Abschnitt mit denen dieser Bewertung verglichen. Bis auf eine Konstellation kommen die Übersichtsarbeiten zu den gleichen Ergebnissen wie Vincken 2002. Neyt 2009 und van den Bruel 2010 stellen bei der Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen im Gegensatz zu Vincken 2002 und der vorliegenden Nutzenbewertung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium gegenüber Ipratropium fest. Der Grund dafür ist, dass beide Arbeiten (Neyt 2009 und van den Bruel 2010) mit der inversen Varianzmethode eine andere Auswertung auf Basis einer Normalverteilungsannahme wählten. Vincken 2002 stellt mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Test keinen signifikanten Unterschied fest. Diese vorab geplante Auswertung war auch die Basis der Bewertung dieses Berichts (siehe Abschnitt 5.3.2.2).

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. [79] 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 SGRQ. Vincken et al. stellten für diesen Endpunkt jeweils hinsichtlich des mittleren Scores und hinsichtlich der Responderanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von 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 diesen Endpunkt kein Beleg für einen Zusatznutzen von 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 56 auf Seite 197). 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 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). Für die Symptomscores Husten und Brustenge ergab sich aber bei getrennter Betrachtung der Inhalatoren jeweils kein Beleg für einen Nutzen von Tiotropium, sodass sich daraus insgesamt keine fazitrelevante Effektmodifikation durch den Inhalatortyp ergab. Für den Symptomscore Giemen ergab sich zwar nur für den Respimat ein Hinweis auf einen relevanten Effekt. Da sich aber in der Gesamtschau der Ergebnisse aus Symptomscores, Tagen mit oder ohne COPD-Symptomatik und TDI ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium ergab – und zwar unabhängig vom Inhalatortyp –, spricht auch dieses Einzelergebnis nicht für eine relevante Effektmodifikation durch den Inhalator.

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 von 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 [142-144,162] 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 Applikation von Tiotropium mit dem Respimat

Sing et al. zweifelten bereits 2008 an der Sicherheit von Anticholinergika hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität [163]. 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 [164]. Singh et al. stellten in einer aktuellen systematischen Übersicht aus dem Jahr 2011 [165] 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 79 auf Seite 263). 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 104 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 dreiarmige 12-Wochen-Studien ein (5 und 10 ug 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. Der Einfluss dieser Studien auf das Ergebnis wurde in einer Sensitivitätsanalyse überprüft (siehe unten).
- 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]). In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden gegenüber der ersten die Patienten ausgeschlossen, die nicht zulassungskonform mit 10 µg Tiotropium behandelt wurden. Diese 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 [166-168]. 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 259).

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 seitens des Instituts durchgeführte 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 105 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 [169]. Die Patientenzahlen für die 5-µg-Tiotropium- und Placeboarme wurden der Publikation Singh et al. 2011 entnommen. Diese Analyse ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RD [95 %-KI]: 0,004 [-0,003; 0,011]; Abbildung 106 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 245). 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 205.255 die Todesfälle extrahiert, die sich dem kardiovaskulären Endpunkt zuordnen ließen. 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 105 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 unter 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 [170].

In einer Stellungnahme zum Vorbericht wurde aufgrund der Bedeutung der Fragestellung empfohlen, die Ergebnisse der zitierten Studie abzuwarten und in die finale Nutzenbewertung mit aufzunehmen.

Eine Nutzenbewertung kann jedoch immer nur eine Momentaufnahme des aktuellen Erkenntnisstandes darstellen. Im Sinne der praktischen Durchführbarkeit einer Bewertung ist es daher nicht zielführend, das Ende laufender Studien abzuwarten.

6.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. Die Stellungnahmen der Firmen Boehringer Ingelheim und Pfizer Deutschland unterschieden sich dabei inhaltlich nicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. die praktische Relevanz des Berichts, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe *Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan A05-18*) [171]. Dabei handelte es sich um Stellungnahmen zu den Themen Einschluss von Lungenfunktionswerten als Endpunkte, Dauer der einzuschließenden Studien und Ausschluss von Ergebnissen auf der Basis von weniger als 70 % der auszuwertenden Patientendaten. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Abschnitt 6.1 oder 6.2 adressiert wurden:

- Vergleich von Tiotropium mit Salmeterol / Fluticason (Abschnitt 6.1.1)
- Endpunkt Exazerbationen: Auswahl der Operationalisierungen (Abschnitt 6.1.2)
- Unerwünschte Ereignisse: Vergleich mit Ipratropium und mit Salmeterol (Abschnitt 6.2.2)
- Dosierung des Komparators: Vergleich mit Salmeterol (Abschnitt 6.2.2)
- Vergleich von HandiHaler und Respimat (Abschnitt 6.2.3)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.3.1 bis 6.3.7.2 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.3.1 Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung

Der Vorbericht wurde in einer Stellungnahme als praxisfremd bezeichnet, da die externe Validität der bewerteten RCTs niedrig sei. Zitiert wurden unter anderem in diesem Zusammenhang Publikationen, die zeigten, dass nur 5 % der COPD-Patienten den gängigen Einschlusskriterien der Studien entsprächen [172] und welches Design pragmatische Studien haben müssten, die dem Anspruch von Comparative Effectiveness Research genügten [173].

Der Forderung nach Untersuchungen, die nicht nur die Mindestanforderungen der Zulassungsbehörden erfüllen, sondern auch der Notwendigkeit von Erkenntnissen zum Stellenwert einer Therapie bei, Patienten, die im Versorgungsalltag behandelt werden (z. B. häufig multimorbide Patienten) Rechnung tragen, kann aus wissenschaftlicher Sicht nur zugestimmt werden. Solche Studien liegen aber nicht vor. Eine Nutzenbewertung kann sich jedoch nur auf die vorhandene Evidenz stützen.

Aus Sicht des Instituts ergeben sich aus den vorgebrachten Argumenten keine Änderungen des Abschlussberichtes.

6.3.2 Getrennte Bewertung von Halb- und Ganzjahresstudien

In einer Stellungnahme wurde die metaanalytische Zusammenfassung von Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten kritisiert. Dieses Vorgehen wurde im Fall der 3 Studien zum Vergleich Tiotropium versus Salmeterol, 2 Halbjahres- und 1 Ganzjahresstudie als fraglich bezeichnet, „speziell im Hinblick auf die Häufigkeit patientenrelevanter Ereignisse (Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen wegen Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse)“ Unter „Idealvoraussetzungen“, d. h. bei proportionalen Hazards und einem konstanten Hazard Ratio, mit steigender Studiendauer (und damit zunehmender Ereignishäufigkeit) werde das relative Risiko mit der Studiendauer geringer, das Odds-Ratio nehme jedoch zu [174]. Hinzu kämen jahreszeitliche Schwankungen, da lediglich die Jahresstudie (mindestens) ein ganzes Kalenderjahr umfassen könne. So könne die geringe

Heterogenität gerade ein Indikator für eine vorhandene Heterogenität bei (angenommener) gleicher Beobachtungsdauer sein.

Im Bericht wurden Studien mit einer Länge von mehr als einem Jahr im ersten Schritt separat betrachtet, um deren höheren Informationsgehalt bezüglich der Dauertherapie zu würdigen und einer potenziellen Heterogenität gegenüber Studien von kürzerer Dauer Rechnung zu tragen. Für die Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten wurde zunächst anhand eines Beispiels (Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation) der Einfluss der unterschiedlichen Studiendauer auf das Ergebnis überprüft. Hier zeigte sich kein Einfluss des Faktors Studiendauer auf das Ergebnis (siehe Abbildung 3 auf Seite 67), sodass Studien dieser Dauer 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. Die Studiendauer war jedoch in keinem Fall geeignet, aufgetretene Heterogenität zu erklären. Die Stellungnehmenden gaben keine Erklärung dazu, welcher Informationsgewinn mit der Zerteilung des Studienpools in Halb- und Ganzjahresstudien verbunden wäre und wie mit dem einhergehenden Verlust an Power umgegangen werden sollte. Auch in der mündlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden zu diesen Fragen keine zusätzlichen Angaben gemacht. Auf Nachfrage gaben die Stellungnehmenden an, dass die vorgebrachten Argumente eher generell zu sehen seien und für die vorliegende Bewertung von untergeordneter Relevanz seien.

Aus Sicht des Instituts ergeben sich aus den vorgebrachten Argumenten keine Änderungen des Abschlussberichtes.

6.3.3 Einfluss des Inhalatortyps der Komparatoren

Es wurde in einer Stellungnahme bemängelt, dass die Darreichungsform von Salmeterols im Vorbericht keine Beachtung finde. Während Tiotropium in den 3 Studien zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol per Pulverinhalator appliziert wurde, wurde Salmeterol mithilfe eines Dosieraerosols verabreicht. Da „die Anwendung von Dosieraerosolen bekanntlich fehleranfälliger“ sei als die von Pulverinhalatoren, könne dies „absehbar eher zu einer Verzerrung des relativen Behandlungseffektes“ zu ungunsten von Salmeterol führen.

Zunächst ist zu beachten, dass die Wahl der eingesetzten Darreichungsform nicht zu einer Verzerrung des Behandlungseffektes führt, sondern allenfalls zu einer Effektmodifikation. Wie Vincken et al. 2009 [15] feststellen, liegen insgesamt nur sehr wenige Studien vor, die den Einfluss des Inhalatortyps auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit COPD untersucht haben. In systematischen Übersichten seien laut den Autoren zu dieser Frage bisher keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Endpunkte gefunden worden. Die Autoren nennen als Auswahlkriterien für den Inhalator nur Verfügbarkeit, Kosten, Einheitlichkeit der Inhalationssysteme bei Einnahme mehrerer Substanzen, Handhabbarkeit durch den Patienten und Patientenpräferenz. Sie sehen also keine Grundlage für die generelle Empfehlung eines bestimmten Inhalatortyps, um die therapeutischen Ergebnisse zu verbessern. Die Annahme, dass der verwendete Inhalatortyp für Salmeterol das

Ergebnis zuungunsten von Salmeterol als Effektmodifikator beeinflusst hat ist somit nicht durch Evidenz gestützt. Es wurden von den Stellungnehmenden auch keine Quellen genannt, die diese Annahme stützen. Daher ergab sich aus der Stellungnahme kein Änderungsbedarf für diese Nutzenbewertung.

6.3.4 Subgruppenanalyse Zahl der Exazerbationen nach Schweregrad, Tiotropium vs. Salmeterol

Hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen ergab sich in der Studie POET zum Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Wert für den Interaktionstest zwischen 0,05 und 0,2) durch den Schweregrad der Erkrankung. Es zeigte sich lediglich beim höchsten Schweregrad (GOLD IV) ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten von Tiotropium (siehe Tabelle 64 auf Seite 289). Mit Verweis darauf, dass sich beim Endpunkt Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation für alle Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium zeigte, wurde daraus keine Änderung des Fazits (Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol hinsichtlich Exazerbationen) abgeleitet.

Dieses Vorgehen wurde in einer Stellungnahme kritisiert mit dem Argument, es erscheine „fraglich, eine identifizierte ‚Heterogenität' in einem Endpunkt mit dem Hinweis auf die ‚Homogenität' in einem anderen – obwohl inhaltlich anscheinend ähnlichen – Endpunkt als irrelevant einschätzen zu können". Eine Begründung aus medizinischer Sicht fehle, denn gerade die Zusammenschau dieser beiden Endpunkte bedeute, „dass die Zahl der Exazerbationen in den Untergruppen GOLD II bis GOLD III für die Patienten zur Gleichheit tendiert, oder anders ausgedrückt, die Patienten mit mindestens einer Exazerbation in diesen zwei Schweregrad-Gruppen dann unter Tiotropiumbromid verstärkt multiple Exazerbationen erlitten haben müssen (multiple Exazerbationen für diese Patienten) als unter Salmeterol, um dieses bezüglich der Schweregrade divergente Verhalten in beiden Endpunkten erklären zu können".

Das Institut stimmt zu, dass es nicht gerechtfertigt ist, aufgrund der statistischen Signifikanz hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Exazerbation die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Anzahl der Exazerbationen zu relativieren, denn die beiden entsprechenden Endpunkte messen unterschiedliche Aspekte hinsichtlich von Exazerbationen. Auf der anderen Seite ist das Argument der Stellungnehmenden aber auch nicht gerechtfertigt, dass im konkreten Fall unter Tiotropium in diesen Subgruppen verstärkt multiple Exazerbationen aufgetreten sein müssen oder dass die Effekte bei den geringeren Schweregraden zum Nulleffekt tendieren. Betrachtet man die Lage der Effektschätzer der Ergebnisse der Patienten mit dem Krankheitsschweregrad GOLD II, GOLD III und GOLD IV (siehe Tabelle 64) so fällt auf, dass sich diese zwischen den Endpunkten Zahl der Exazerbationen und Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation nur marginal in ihrer Lage, auch im Vergleich zur Gesamtpopulation, unterscheiden. Die fehlende statistische Signifikanz ist daher wahrscheinlich auf die geringere Power bei den einzelnen Subgruppen und die damit verbundenen breiteren Konfidenzintervalle zurückzuführen. Daher werden diese Ergebnisse

in der Gesamtschau nach wie vor nicht so interpretiert, dass für die niedrigeren Schweregrade (GOLD II und GOLD III) kein Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit der Exazerbationen zugunsten von Tiotropium gegenüber dem LABA Salmeterol besteht. Aufgrund des oben beschriebenen berechtigten Einwandes wird die Begründung für die Bewertung dieser Subgruppenanalyse, wie in diesem Abschnitt ausgeführt, ergänzt.

6.3.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie INHANCE

In mehreren Stellungnahmen wurde das Vorgehen kritisiert, dass im Vorbericht aus der Studie INHANCE, in der Tiotropium unverblindet gegeben wurde, Aussagen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen im Vergleich zu Indacaterol abgeleitet wurden. Aus Sicht der Stellungnehmenden lasse sich aus dieser Studie auch kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium ableiten, da es sich bei den beiden betroffenen Endpunkten (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) um patientenberichtete und somit um subjektive Endpunkte handele. Diese unterlägen bei offenem Studiendesign einem hohen Verzerrungspotenzial. Diese Studie sei somit nicht geeignet, um für subjektive Endpunkte wissenschaftlich hinreichend gesicherte Aussagen abzuleiten. Zur Unterstützung der Argumentation zitierten die Stellungnehmenden teilweise empirische Evidenz [175,176], in der die Auswirkungen fehlender Verblindung bei subjektiven Endpunkten untersucht wurden.

Dass subjektive Endpunkte in offenen Studien mit einem erhöhten Risiko für systematische Verzerrung behaftet sind, wird vom Institut nicht bestritten. Dem wurde im Vorbericht auch dahingehend Rechnung getragen, dass allen offenen Vergleichen (Studien INHANCE, FOR258F2404 und Fang 2008) bei subjektiven Endpunkten ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial zugesprochen wurde. Das bedeutet gemäß den Allgemeinen Methoden 4.0 des Instituts [138], dass nicht mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung bedeutet in dem Fall, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Dies ist bei den den oben genannten Vergleichen möglich.

Aus diesem Grund ist es in der Regel auch nicht möglich, aus solchen Studien einen Beleg abzuleiten, was gleichbedeutend wäre mit einer wissenschaftlich gesicherten Aussage, da für einen Beleg in der Regel mindestens 2 Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial notwendig sind [138]. Vielmehr ergab sich für die beiden genannten Endpunkte im Vorbericht lediglich ein Anhaltspunkt für einen Effekt. Diese Bewertung drückt die relativ geringe Ergebnissicherheit aus, die in der vorliegenden Situation auch gegeben ist.

Insgesamt ist der potenziellen systematischen Verzerrung deshalb aus Sicht des Instituts ausreichend begegnet. Daher ergab sich aus den Stellungnahmen kein Änderungsbedarf für diese Nutzenbewertung.

6.3.6 Bewertung der langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten als Wirkstoffklasse

Im Vorbericht wurden die langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) Formoterol, Indacaterol und Salmeterol im Vergleich zu Tiotropium getrennt betrachtet. In einer Stellungnahme wird dieses Vorgehen kritisiert mit dem Hinweis, dass es sich um eine Gruppe

von chemisch verwandten und pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen handele. Die Ansicht, dass diese Wirkstoffe gemeinsam betrachtet werden sollten wurde von folgenden Argumenten unterstützt:

- Die gemeinsame Analyse von Wirkstoffgruppen sei bereits in anderen IQWiG-Berichten angewandt worden, z. B. im Bericht A05-09, mit der Begründung, dass von einem Klasseneffekt ausgegangen wurde, solange aus den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, abzuleiten war.
- In einer für die Stellungnahme angefertigten Meta-Analyse wurden alle publizierten RCT mit einer Dauer von mehr als 6 Monaten, die einen LABA (Formoterol, Indacaterol oder Salmeterol) mit Placebo hinsichtlich des Endpunktes COPD-Patienten mit einer Exazerbation vergleichen, nach Wirkstoffen gruppiert. Durch einen Interaktionstest konnte kein Einfluss des Wirkstoffs auf den Effekt gezeigt werden.
- Auch der G-BA sehe Indacaterol, Formoterol und Salmeterol als pharmakologisch therapeutisch vergleichbar an aufgrund fehlender Belege für substanzspezifische klinisch relevante Unterschiede [177].
- Im Vorbericht sei zwar ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol hinsichtlich der COPD-Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt worden. Die Bewertung des Vergleichs von Tiotropium mit Indacaterol basiere, ebenso wie der mit Formoterol, auf jeweils nur 1 Studie, bei der jeweils Tiotropium unverblindet verabreicht wurde. Auf dieser Basis sei keine valide vergleichende Aussage zum Zusatznutzen möglich.

Der Einwand, die einzelnen LABA nicht grundsätzlich getrennt zu betrachten, wurde als gerechtfertigt angesehen, daher wurde folgendermaßen geprüft, ob Evidenz dafür vorliegt, dass sich die einzelnen Substanzen in ihren Effekten unterscheiden. Es wurden alle Studien zu den 3 Substanzen jeweils in Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten gemeinsam betrachtet. In den resultierenden 19 Analysen zeigte sich in 5 Fällen eine bedeutsame Heterogenität. In 2 Fällen (siehe Abschnitt 5.3.1.1 sowie Abbildung 15 und Abbildung 19) war diese Heterogenität nicht erklärbar. In 3 weiteren Fällen war die Heterogenität zwar möglicherweise durch den in der Studie eingesetzten Vergleichswirkstoff zu erklären (siehe Abschnitte 5.3.1.3 und 5.3.3.1 sowie Abbildung 29, Abbildung 49 und Abbildung 53). In der Zusammenschau der Bewertung dieser 5 Analysen und aufgrund der Tatsache, dass sich in 14 weiteren gemeinsamen Meta-Analysen aller LABA keine bedeutsame Heterogenität zeigte, wurde aber davon ausgegangen, dass keine grundsätzlichen substanzspezifischen Unterschiede im Effekt vorliegen. Daher werden im Abschlussbericht die 3 Substanzen Indacaterol, Formoterol und Salmeterol als gemeinsam zu betrachtende Wirkstoffklasse behandelt. Dennoch wurden in allen Fällen, in denen eine bedeutsame Heterogenität aufgetrat, stets auch die einzelnen LABA separat untersucht.

6.3.7 Bewertung potenzieller Effektmodifikatoren

6.3.7.1 Begleitbehandlung mit inhalativen Glucocorticoiden

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass der Einfluss einer begleitenden Behandlung mit inhalativen Glucocorticoiden (ICS) im Vorbericht nicht untersucht worden sei. Da es sich bei der zusätzlichen Gabe von ICS um ein weiteres Therapieprinzip handele, sei nicht klar, welchem tatsächlichen Vergleich Studien mit einem hohen Anteil an ICS-Begleitmedikation im Rahmen dieser Nutzenbewertung zuzuordnen seien. Die Stellungnehmenden fordern, dies in Form von Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen für den Vergleich Tiotropium vs. Salmeterol zu untersuchen. Zum einen sei in den 3 eingeschlossenen Studien zu diesem Vergleich der Anteil der Patienten, die begleitend inhalative Glucocorticoide (ICS) erhielten, sehr hoch. Zum anderen sei in der Studie POET ausführlich auf diesen Aspekt eingegangen worden und auch zur Studie 205.130 gebe es eine Publikation von Hodder 2007 [178], die deutliche Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die gleichzeitige ICS-Behandlung gebe.

Zunächst muss betont werden – wie auch von den Stellungnehmenden bestätigt –, dass die genannten Studien, unabhängig von der Höhe des Anteils der Patienten, die eine zusätzliche ICS-Behandlung erhalten hatten, Aussagen zum Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol liefern können und daher auch diesem Vergleich zuzuordnen sind. In den betroffenen Studien wurden die ICS nicht randomisiert zugewiesen, sondern waren Bestandteil der Begleitmedikation. Die begleitende ICS-Behandlung käme daher lediglich als ein möglicher Effektmodifikator infrage.

Diese Begleitbehandlung mit ICS ist leitliniengerechter Therapiebestandteil von schwer bis sehr schwer erkrankten COPD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen (siehe Tabelle 5 auf Seite 4). Deshalb ist zu erwarten, dass bei leitliniengerechter Therapie die ICS-Begleitbehandlung größtenteils mit dem Schweregrad assoziiert ist. Im Vorbericht wurde der COPD-Schweregrad als potenzieller Effektmodifikator untersucht. Damit ist dieser Aspekt aus Sicht des Instituts hinreichend abgebildet. Da auch die mündliche Erörterung keine überzeugende Begründung für die Betrachtung der Effektmodifikation durch ICS zusätzlich zur Untersuchung der Effektmodifikation durch den Schweregrad erbrachte, wurde eine Untersuchung der ICS-Begleitbehandlung als Effektmodifikator für die Nutzenbewertung nicht als relevante Fragestellung eingestuft.

Die in der Stellungnahme zitierte Publikation Hodder 2007 [178] wurde nicht in die Bewertung eingeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprach. Es handelt sich dabei nicht um die Originalpublikation zu einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie, wie in der Stellungnahme beschrieben, sondern um eine gepoolte Analyse der Studien 205.130 und 205.137.

Insgesamt ergab sich aus den Stellungnahmen kein Änderungsbedarf für diese Nutzenbewertung.

6.3.7.2 Vorbehandlung

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die p-Werte aus Interaktionstests in der Studie POET hinsichtlich der Vorbehandlung mit Tiotropium im Vergleich zu denen hinsichtlich einer Vorbehandlung mit Salmeterol für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Exazerbation deutlich niedriger seien. Die Stellungnehmenden forderten deshalb, die möglichen Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse zu überprüfen.

Aus der Stellungnahme geht weder hervor, in welcher Größenordnung die p-Werte liegen, noch wurde die Relevanz für den Bericht begründet. Die Vorbehandlung war kein im Berichtsplan spezifizierter potenzieller Effektmodifikator. Dieser Aspekt stellt aus Sicht des Instituts keine relevante Fragestellung dar und daher wurde auch im Abschlussbericht die Vorbehandlung nicht als Effektmodifikator in Betracht gezogen.

Daraus ergab sich kein Änderungsbedarf für diese Nutzenbewertung.

6.3.8 Weitere Aspekte aus den Stellungnahmen

In einer Stellungnahme wurde auf eine Inkonsistenz im Vorbericht hingewiesen, nach der in Abschnitt 5.3.10 des Vorberichts von einem Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol hinsichtlich von Exazerbationen gesprochen wurde, in Abschnitt 5.3.2.1 jedoch von einem Hinweis hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen.

Dabei handelt es sich nicht um eine Inkonsistenz, da in Abschnitt 5.3.2.1 des Vorberichts der Hinweis auf einen Effekt beschrieben ist, der in der Gesamtschau mit den anderen Operationalisierungen zur Häufigkeit der Exazerbationen zu einem Beleg für einen Zusatznutzen geführt hat, wie er in Abschnitt 5.3.10 beschrieben ist. Für den Abschlussbericht wurde dieser Aspekt klarer herausgestellt.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass im Vorbericht die Zuordnung der vierarmigen Studie Fang 2008 im resultierenden Studienpool unklar ist.

Die Zuordnung der Studie Fang 2008 wurde im Abschlussbericht konkretisiert.

7 Fazit

Nutzen von Tiotropium

Tiotropium vs. Placebo

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem und schwerem COPD-Schweregrad (GOLD II und III) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus.

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad (GOLD II) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus. Darüber hinaus ergibt sich ein Hinweis darauf, dass dieser Nutzen bei Frauen auch über diesen Zeitraum hinaus besteht.

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 Beleg für 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.

Hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium.

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 / LABA vs. LABA

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

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

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

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

Tiotropium vs. Ipratropium

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

Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen.

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

Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.

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 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 ; 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.

Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Tiotropiumbromid bei COPD: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht; Auftrag A05-18. Köln: IQWiG; 2011. S. A10-A12.

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.

Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Tiotropiumbromid bei COPD: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht; Auftrag A05-18. Köln: IQWiG; 2011. S. A10-A12.

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.

Fukuchi Y, Fernandez L, Kuo H-P, Mahayiddin A, Celli B, Decramer M et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia: a subgroup analysis from the UPLIFT trial. Respirology 2011; 16(5): 825-835.

Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). Respir Med 2010; 104(11): 1659-1667.

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. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. Expert Rev Respir Med 2010; 4(3): 279-289.

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 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.

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): 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 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.

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): 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 (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.

205.256 (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 FEV_1 (SAFE): the effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV_1 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 FEV_1 (SAFE): the effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV_1 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.

Boehringer Ingelheim. 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: study A4471008; clinical study report synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 14.11.2011]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.365_U11-3062.pdf.

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 µg once daily (EXACTT trial): BI trial no 205.368; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.

Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled two-year trial to examine the changes in exercise endurance and COPD treated with tiotropium (Spiriva HandiHaler) 18µg once daily (EXACTT trial): trial no 205.368; synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 31.03.2011 [Zugriff: 14.11.2011]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.368_U11-309420001.pdf.

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

Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. Respir Med 2010; 104(10): 1460-1472.

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 µg (2 puffs of 2.5 µg) 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, double-blind, double-dummy, parallel group, one-year study): BI trial no 205.389; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2010.

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): the POET-COPD study; Prevention Of Exacerbations with Tiotropium; trial no 205.389; synposis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 02.08.2010 [Zugriff: 14.11.2011]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.389_U10-215919907.pdf.

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 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.

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 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: 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 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 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: study FOR258F2402; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and 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.

NVA237A2303 (GLOW 2)

Novartis (2011). A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open Iabel tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: study NVA237A2303; clinical study report [unveröffentlicht].

SCO40036 (INSPIRE)

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.

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.

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.

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.

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.

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: 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. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. Fayers P, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester: Wiley; 2007.

24. Cohen J. Statistical analysis for the behavioral sciences. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

25. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

26. 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.

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

28. 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.

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

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 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: study A4471008; clinical study report synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 14.11.2011]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.365_U11-3062.pdf.

39. Boehringer Ingelheim. A randomized, double-blind, placebo-controlled two-year trial to examine the changes in exercise endurance and COPD treated with tiotropium (Spiriva HandiHaler) 18µg once daily (EXACTT trial): trial no 205.368; synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 31.03.2011 [Zugriff: 14.11.2011]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.368_U11-309420001.pdf.

40. 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.

41. 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.

42. 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): the POET-COPD study; Prevention Of Exacerbations with Tiotropium; trial no 205.389; synposis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 02.08.2010 [Zugriff: 14.11.2011]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/205.389_U10-215919907.pdf.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

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 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 ; 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 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): 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 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): 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 µg (2 puffs of 2.5 µg) 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 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: 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 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: study CQAB149B2335S; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

74. Novartis. A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open Iabel tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: study NVA237A2303; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. Bateman E, Singh D, Smith D, Disse B, Towse L, Massey D et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010; 5: 197-208.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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 He Hu Xi Za Zhi 2008; 31(11): 811-814.

94. 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.

95. 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.

96. Fukuchi Y, Fernandez L, Kuo H-P, Mahayiddin A, Celli B, Decramer M et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia: a subgroup analysis from the UPLIFT trial. Respirology 2011; 16(5): 825-835.

97. Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). Respir Med 2010; 104(11): 1659-1667.

98. 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.

99. 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.

100. Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. Expert Rev Respir Med 2010; 4(3): 279-289.

101. 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.

102. 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.

103. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. Respir Med 2010; 104(10): 1460-1472.

104. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. Respir Med 2008; 102(11): 1511-1520.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. Respir Med 2003; 97(9): 1014-1020.

110. 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.

111. 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.

112. Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Tiotropiumbromid bei COPD: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht; Auftrag A05-18. Köln: IQWiG; 2011. S. A10-A12.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. 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 He Hu Xi Za Zhi 2002; 25(8): 453-460.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. COPD 2005; 2(1): 75-79.

127. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics 1993; 4(5): 353-365.

128. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax 2005; 60(6): 480-487.

129. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta$_2$-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2010; (5): CD007891.

130. Chui D, Tejani A. The INSPIRE trial results: are they truly breathtaking? Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(1): 80.

131. Gillissen A. Is salmeterol/fluticasone propionate equivalent to tiotropium bromide in the treatment of COPD? Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(1): 105.

132. Lanes S, Jara M. The INSPIRE study: influence of prior use and discontinuation of inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(5): 543-544.

133. Marchand E. Treatment step down should be avoided at entry in COPD therapeutic trials. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(1): 105-106.

134. Suissa S. Methodologic shortcomings of the INSPIRE randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(10): 1090-1091.

135. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; summary handout [online]. 09.2011 [Zugriff: 28.11.2011]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD2011_Summary.pdf.

136. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2011 [Zugriff: 10.01.2012]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011Dec30.pdf.

137. 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.

138. 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.

139. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C et al. Bias due to withdrawal in long-term randomised trials in COPD: evidence from the TORCH study. Clin Respir J 2011; 5(1): 44-49.

140. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(5): 369-374.

141. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD002876.

142. 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.

143. 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.

144. 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.

145. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. Prim Care Respir J 2010; 19(4): 315-325.

146. McIvor RA, Tunks M, Todd DC. COPD. Clin Evid (Online) 2011: pii 1502.

147. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. Respir Care 2011; 56(4): 477-487.

148. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. Clin Epidemiol 2011; 3(1): 107-129.

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

150. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit

Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) [online]. 03.11.2006 [Zugriff: 12.01.2012]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf.

151. European Commission. Pharmacovigilance: medicinal products for human use and veterinary medicinal products [online]. 2004 [Zugriff: 29.11.2011]. (The rules governing medicinal products in the European Union; Band 9). URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf

152. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol FCKW-frei, Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 08.2010 [Zugriff: 04.03.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

153. 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.

154. 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.

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. 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.

159. 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.

160. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 12.2010 [Zugriff: 30.12.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

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

162. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 2006; 61(10): 854-862.

163. 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.

164. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium: the FDA's conclusions. N Engl J Med 2010; 363(12): 1097-1099.

165. 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.

166. Food and Drug Administration. 2009 Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee: FDA briefing material [online]. [Zugriff: 29.06.2011]. URL: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM190463.pdf.

167. 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.

168. Boehringer Ingelheim. Briefing document: tiotropium [online]. 15.10.2009 [Zugriff: 29.06.2011]. URL: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM190466.pdf.

169. 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.

170. 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 µg and 5 µg tiotropium Inhalation solution delivered by the Respimat inhaler with tiotropium inhalation capsules 18 µg delivered by the HandiHaler [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2011 [Zugriff: 15.08.2011]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126437.

171. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag A05-18 [online]. 02.08.2010 [Zugriff: 10.08.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-18_DWA-Berichtsplan_Tiotropiumbromid_bei_COPD.pdf.

172. Travers J, Marsh S, Caldwell B, Williams M, Aldington S, Weatherall M et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. Respir Med 2007; 101(6): 1313-1320.

173. Witt C, Treszl A, Wegscheider K. Comparative Effectiveness Research: externer Validität auf der Spur. Dtsch Arztebl 2011; 108(46): A2468-A2474.

174. Combescure C, Courvoisier D, Haller G, Perneger T. Meta-analysis of binary outcomes from two-by-two tables when the length of follow-up varies and hazards are proportional. Stat Methods Med Res 2011; 20(5): 531-540.

175. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. N Engl J Med 2011; 365(2): 119-126.

176. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2008; 336(7644): 601-605.

177. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen; Beta2-symathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V [online]. 23.06.2011 [Zugriff: 30.12.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1683/2011-06-23_AM-RL-IX_Antiasthmatika_ZD.pdf.

178. Hodder R, Kesten S, Menjoge S, Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007; 2(2): 157-167.

179. 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.

180. 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.

181. 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.

182. 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.

183. 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.

184. Weyer G (Ed). Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz Test; 2005.

185. 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.

186. 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.

187. 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 2011 October 25

Es wurden folgende Filter übernommen: Wong (2006) [179] – *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) 1948 to October Week 2 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 25, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 25, 2011

Es wurden folgende Filter übernommen: *RCT*: Lefebvre (2008) [180] - *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-and precision maximizing version (2008 revision)* - *SR*: Wong (2006) [179] – 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
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

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 systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab]
#11	Search trial[tiab] or random*[tiab] or placebo*[tiab] OR groups[tiab]
#12	Search clin*[tiab] AND trial*[tiab]
#13	Search (singl*[tiab] or doubl*[tiab] or trebl*[tiab] or tripl*[tiab]) and (blind*[tiab] or mask*[tiab])
#14	Search #11 or #12 or #13
#15	Search #5 AND #10
#16	Search #9 and (#10 or 14)
#17	Search #15 or #16
#18	Search #17 NOT Medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 10 of 12, Oct 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4 of 4, Oct 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4 of 4, Oct 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4 of 4, Oct 2011

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 Ausschlussgründen

Nicht E1 (Population)

1. Fath R. COPD-Patienten mit Asthma Bronchiale: Tiotropium verbessert Lungenfunktion. Pneumologie 2009; 63(2): 66.

2. 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. Rennard SI, Chapman KR, Luthra A, Swales J, Lassen C, Owen R et al. Once-daily indacaterol provides effective bronchodilation over 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Chest 2009; 136(4 Suppl): 4S.

4. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y et al. Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease: preliminary results of a randomized control study. Surg Today 2010; 40(10): 923-930.

5. 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. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, Hagan G, Willits LR, Riley JH et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. Chest 2011; 139(3): 505-512.

2. Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T et al. Premature discontinuation during the UPLIFT study. Respir Med 2011; 105(10): 1523-1530.

3 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.

4. 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.

5. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT trial. Lung 2011; 189(4): 261-268.

6. 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.

7. 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.

8. Kesten S, Celli B, Decramer M, Liu D, Tashkin D. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV_1: evidence from the UPLIFT trial. Respir Res 2011; 12: 129.

9. Zaniolo O, Lannazzo S, Carsi M. A cost-utility analysis for tiotropium bromide in the long term treatment of specific subgroups of Italian COPD patients. Value Health 2010; 13(7): A323.

Nicht E5 (RCT)

1. Afonso A, Verhamme KMC, Van Noord C, Haag M, Brusselle GGO, Sturkenboom MCJM. Tiotropium and severe COPD exacerbations-comparisons with long-acting beta2-mimetics. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19(Suppl 1): S191.

2. Afonso AS, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC, Brusselle GG. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. BJU Int 2011; 107(8): 1265-1272.

3. Brosa M, Daz S, Miravitlles M, Gonzalez-Rojas N, Nieves D. Cost-effectiveness analysis of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in Spain. Value Health 2009; 12(7): A302.

4. Bueno RLP, Godoy MR. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 Mg) in the treatment of COPD in Brazilian public sector. Value Health 2009; 12(7): A526.

5. Dago-Oc JR, Burgos-Dago-Oc J, Reed C, Naglak M. Evolving presentation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation requiring intensive care unit admission. Crit Care Med 2009; 37(12 Suppl): A312.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Gregory MD, Mersfelder TL, Jamieson T. Accidental overdose of tiotropium in a patient with atrial fibrillation. Ann Pharmacother 2010; 44(2): 391-393.

11. Haag M, Verhamme K, Afonso A, Van Noord C, Koudstaal P, Sturkenboom M. Tiotropium use and the risk of cerebrovascular events. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19(Suppl 1): S10.

12. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. Respir Res 2011; 12: 6.

13. Incorvaia C, Fuiano N, Megali R, Riario-Sforza GG. Skin reaction to inhaled tiotropium bromide: a case report. J Med Case Reports 2011; 5: 119.

14. Laforest L, Ritleng C, Desamericq G, Van Ganse E. Twelve-month persistence of COPD therapy after initiation in patients aged 50 and over: results from an observational survey. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18(Suppl 1): S257-S258.

15. 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.

16. 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.

17. Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. BMC Pulm Med 2010; 10: 47.

18. Nishimura N, Asakura Y, Jinta T, Suda R, Yamao S, Tomishima Y et al. Therapeutic effect of switching tiotropium Handihaler to Respimat Soft Mist inhaler in the patients with COPD: the difference of adverse events and adherence to manipulations between inhaler devices. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(Meeting Abstracts): A1604.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Roberts M, Dalal AA. Regression versus propensity matching as outcome analysisadjustment methods: example using COPD initial therapies. Value Health 2011; 14(3): A144-A145.

23. 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.

24. Stepanian IE, Khmel'kova NG, Belin-Atarac B. The efficacy of tiotropium bromide (spiriva) in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity: results of the Russian trial [Russisch]. Ter Arkh 2010; 82(10): 46-51.

26. 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.

26. 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 He Hu Xi Za Zhi 2010; 33(1): 33-36.

Nicht E6 (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. Bedard ME, Brouillard C, Pepin V, Milot J, Lacasse Y, Leblanc P et al. Tiotropium improves walking endurance in chronic obstructive pulmonary disease patients. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(Meeting Abstracts): A1590.

8. 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.

9. Beeh KM, Beier J, Buhl R, Stark-Lorenzen P, Gerken F, Metzdorf N et al. Wirksamkeit von Tiotropiumbromid (Spiriva) bei verschiedenen Schweregraden der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Pneumologie 2006; 60(6): 341-346.

10. 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.

11. Berton DC, Reis M, Siqueira ACB, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM et al. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. Respir Med 2010; 104(9): 1288-1296.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. Eur Respir J 2011; 38(4): 797-803.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Da Fonseca Reis LF, Ventura TG, Jayme S, Bispo P, Cantanhede LA. A role of tiotropium in patients with severe COPD subject to a supervised program of exercises [P4872] [online]. In: European Respiratory Society. Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien; abstracts. S. 899s. URL: http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_10/files/ERS2010_Abstract_final.pdf.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. Diba C, King GG, Berend N, Salome CM. Improved respiratory system conductance following bronchodilator predicts reduced exertional dyspnoea. Respir Med 2011; 105(9): 1345-1351.

42. Dunn LJ, Buhl R, Lassen C, Henley M, Kramer B. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. Chest 2010; 138(4 Suppl): 719A

43. Fernandes FL, Pavezi VA, Dias SA, Jr., Pinto RM, Stelmach R, Cukier A. Short-term effect of tiotropium in COPD patients being treated with a β2 agonist [Portugiesisch]. J Bras Pneumol 2010; 36(2): 181-189.

44. 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.

45. Freeman D, Sarno M, White L, Lee A, Price D. Spruce: tiotropium in a UK primary care. Thorax 2004; 59(Suppl II): ii100.

46. 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.

47. Fuhr R, Magnussen H, Ribera A, Kirsten AM, Falques M, Caracta C et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide 400 µg compared with placebo and tiotropium 18 µg QD in moderate to severe COPD patients. Chest 2010; 138(4 Suppl): 465A

48. Fuhr R, Magnussen H, Ribera Llovera A, Kirsten A, Falques M, Caracta C et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide compared with tiotropium and placebo in patients with moderate to severe COPD [P1236] [online]. In: European Respiratory Society. Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien; abstracts. S. 219s. URL: http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_10/files/ERS2010_Abstract_final.pdf.

49. 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.

50. Gelb AF, Fraser C, Zamel N. Lack of protective effect of tiotropium vs induced dynamic hyperinflation in moderate COPD. Respir Med 2011; 105(5): 755-760.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. Kawayama T, Hoshino T, Ichiki M, Tsuda T, Kinoshita M, Takata S et al. Effect of add-on therapy of tiotropium in COPD treated with theophylline. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(1): 137-147.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al. Long-acting 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.

71. 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.

72. 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.

73. 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.

74. Magnussen H, Maltais F, Schmidt H, Kesten S, Metzdorf N. Comparison of tiotropium+salmeterol vs. fluticasone+salmeterol on lung volumes, exercise tolerance and locus of symptom limitation. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181(Meeting Abstracts): A4472.

75. 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.

76. Magnussen H, Ribera LA, Kirsten AM, Falques M, Caracta C, Garcia GE. Efficacy and safety of aclidinium bromide 400 µg BID compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181(Meeting Abstracts): A4440.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. Meyer T, Reitmeir P, Brand P, Herpich C, Sommerer K, Schulze A et al. Effects of formoterol and tiotropium bromide on mucus clearance in patients with COPD. Respir Med 2011; 105(6): 900-906.

83. Meyer T, Reitmeir P, Brand P, Schulze A, Scheuch G. Effect of formoterol and tiotropium bromide on the efficacy of lung clearance in patients with COPD. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2009; 22(2): 184.

84. 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.

785. Moita J, Barbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J et al. Tiotropium improves FEV_1 in patients with COPD irrespective of smoking status. Pulm Pharmacol Ther 2008; 21(1): 146-151.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. Pavlishchuk SA, Bolotova EV. Comparative efficacy of choline antagonists in chronic obstructive lung disease [Russisch]. Probl Tuberk Bolezn Legk 2005; (7): 37-39.

102. 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.

103. 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.

104. 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.

105. 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.

106. Reisner C, Fogarty C, Spangenthal S, Dunn L, Kerwin EM, Quinn D et al. Novel combination of glycopyrrolate and formoterol MDI (GFF-MDI) provides superior bronchodilation compared to its components administered alone, tiotropium DPI, and formoterol DPI in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b study in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(Meeting Abstracts): A6435.

107. 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.

108. Rennard SI, Fogarty C, Ferguson GT, Orevillo CJ, St Rose E, Fischer T et al. A novel glycopyrrolate metered dose inhaler formulation demonstrates superior bronchodilator efficacy relative to placebo and comparable efficacy and safety to spiriva Handihaler in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181(Meeting Abstracts): A4450.

109. 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.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. Van der Vaart H, Postma DS, Grevink R, Roemer W, Ten Hacken N. Bronchodilation improves endurance but not muscular efficiency in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 229-235.

127. Van Noord J, Aumann J, Janssens E, Mueller A, Cornelissen P. Relation between the aute response to salbutamol and long term FEV_1 responses to tiotropium (TIO), formoterol (FORM) and its combination (T=F) in COPD patients. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): Abstract 153.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. 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.

134. 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.

135. van Noord JA, Cornelissen PJG, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. Respir Med 2009; 103(1): 22-29.

136. 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.

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. Verkindre C, Fukuchi Y, Flemale A, Takeda A, Overend T, Prasad N et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. Respir Med 2010; 104(10): 1482-1489.

141. Vestbo J, Vogelmeier C, Creemers J, Falques M, Ribera A, Gil EG. Onset of effect of aclidinium, a novel, long-acting muscarinic antagonist, in patients with COPD. COPD 2010; 7(5): 331-336.

142. Vestbo J, Vogelmeier C, Creemers J, Ribera A, Garcia Gil E. Fast onset of effect of aclidinium bromide, a novel long-acting muscarinic antagonist, in patients with COPD. Thorax 2009; 64(Suppl 4): A167-A168.

143. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M et al. Once-daily indacaterol provides effective 24-hour bronchodilation in COPD: a double-blind comparison with tiotropium. Chest 2009; 136(4 Suppl): 4S-5S.

144. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. Respir Res 2010; 11: 135.

145. 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.

146. 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.

147. Williamson PA, Short PM, Clearie KL, Vaidyanathan S, Fardon TC, Howaniec LJ et al. Paradoxical trough effects of triple therapy with budesonide/formoterol and tiotropium bromide on pulmonary function outcomes in COPD. Chest 2010; 138(3): 595-604.

148. Yan L, Lu YK. Effect of domestic tiotropium bromide inhalation in patients with COPD at stable stage [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs 2010; 19(2): 127-129,138.

149. Yin KS, Zhang DP, Shi Y, Sun LH, Min R, Xiao YL et al. A randomized, double-blind, placebo-control study of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [Chinesisch]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2010; 33(7): 519-523.

150. 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 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, Celli B, Wise RA, Jardim JR, Legg D, Guo J et al. "Treadmill endurance during 2 years" treatment with tiotropium in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(Meeting Abstracts): A4586.

7. 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.

8. 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.

9. Donohue JF. Alterations in bronchodilator effectiveness over six months with tiotropium and salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A227.

10. 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.

11. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 513s.

12. Dusser D, Bravo ML, Ianono P. Tiotropium COPD exacerbations the MISTRAL study. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 513s.

13. 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

14. 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.

15. Fernandez L, Kesten S, Liu D, Decramer M, Tashkin D, Celli B et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia: a subgroup analysis from the uplift trial. Respirology 2010; 15(Suppl 2): 47.

16. Friedman M, Morera G, Menjoge S, Kesten S. Reduced COPD exacerbations with tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A270.

17. Glaab T, Vogelmeier C, Rabe K, Beeh KM, Schmidt H, Rutten-van Mölken M et al. Tiotropium reduces exacerbations versus salmeterol irrespective of baseline ICS treatment in the Poet-COPD study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(Meeting Abstracts): A1600.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Powrie J, Wilkinson M, Donaldson C, Wedzicha A. Tiotropium reduces subjectively reported sputum production in COPD. Eur Respir J 2006; 28(Suppl 50): 661s.

27. 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.

28. Sciurba FC, Siafakas N, Troosters T, Klioze SS, Sutradhar S, Weisman I et al. The efficacy and safety of tiotropium Handihaler, 18 18 µg, once daily plus PRN salbutamol versus placebo plus PRN salbutamol in COPD subjects naive to maintenance therapy. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(Meeting Abstracts): A1589.

29. 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.

30. Spencer S. Decline in health status over one year is eliminated by tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A228.

31. 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.

32. 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.

33. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Liu D, Decramer M. Cardiovascular adverse events according to gold stage in the uplift trial. COPD 2011; 8(1): 46.

34. Tashkin D, Celli B, Lystig T, Kesten S, Decramer M. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV_1? 60% participating in the UPLIFT trial [P1186] [online]. In: European Respiratory Society. Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien; abstracts. S. 208s. URL: http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_10/files/ERS2010_Abstract_final.pdf.

35. Tashkin DP, Celli BR, Kesten S, Liu D, Decramer M. Cardiovascular adverse events according to GOLD stage in the UPLIFT trial. Chest 2009; 136(4 Suppl): 52S.

36. Tashkin DP, Celli BR, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Efficacy of tiotropium in men and women: 4-year follow-up in the UPLIFT trial. Chest 2009; 136(4 Suppl): 24S-25S.

37. 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.

38. 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.

39. Troosters T, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin D, Decramer M. Effectiveness of combination therapy with tiotropium in COPD: a secondary analysis of the UPLIFT trial. Prim Care Respir J 2010; 19(2): A13.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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. Aguilaniu B. Impact of bronchodilator therapy on exercise tolerance in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010; 5: 57-71.

2. 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.

3. 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.

4. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD002876.

5. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 2006; 61(10): 854-862.

6. 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.

7. 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.

8. Evans EW. New treatment for chronic obstructive pulmonary disease: tiotropium bromide. J Pharm Technol 2005; 21(3): 144-149.

9. 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.

10. Hanania NA. Optimizing maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: strategies for improving patient-centered outcomes. Clin Ther 2007; 29(10): 2121-2133.

11. 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.

12. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. Prim Care Respir J 2010; 19(4): 315-325.

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

14. Kerstjens HA, Postma DS, Ten Hacken N. COPD [online]. In: BMJ Clinical Evidence. 2008 [Zugriff: 28.07.2010]. URL: http://clinicalevidence.bmj.com.

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

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. McIvor RA, Tunks M, Todd DC. COPD. Clin Evid (Online) 2011: pii 1502.

20. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. Clin Epidemiol 2011; 3(1): 107-129.

21. 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.

22. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Mayo Clin Proc 2007; 82(5): 575-582.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Santus P, Di Marco F. Safety and pharmacological profile of tiotropium bromide. Expert Opin Drug Saf 2009; 8(3): 387-395.

30. Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 2003; 290(17): 2301-2312.

31. 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.

32. 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.

33. Somand H, Remington TL. Tiotropium: a bronchodilator for chronic obstructive pulmonary disease. Ann Pharmacother 2005; 39(9): 1467-1475.

34. 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.

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

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

37. 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.

38. 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.

39. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. Respir Care 2011; 56(4): 477-487.

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 µg/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 FEV_1 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 FEV_1-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 µg/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 µg/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 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. 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 µg/d, appliziert durch HandiHaler) mit Ipratropium 160 µg/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 FEV_1 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 FEV_1-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 µg/d) oder Ipratropium (160 µg/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 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 205.126B

Die Studie 205.126B war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (18 µg/d, appliziert durch HandiHaler) mit Ipratropium 160 µg/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 FEV_1 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 FEV_1-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 µg/d) oder Ipratropium (160 µg/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, $FEV_1 \leq 65$ % 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, 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 µg/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 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 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 µg/d, appliziert durch HandiHaler) mit 100 µg/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 FEV_1 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 µg/d), Salmeterol (100 µg/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, $FEV_1 \leq 60$ % 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 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 µg/d und 10 µg/d mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Der 10-µg-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 FEV_1 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 FEV_1-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 µg/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 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 205.255

Die Studie 205.255 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tiotropium (appliziert durch Respimat) in der Dosis 5 µg/d und 10 µg/d mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit COPD verglichen wurde. Der 10-µg-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 FEV_1 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 FEV_1-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 µg/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 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 µg/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 FEV_1 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 FEV_1-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 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 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, FEV_1 zwischen 50 % und < 80 % des Sollwerts und ≤ 70 % der FVC, Score ≥ 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 NVA237A2303

Die Studie NVA237A2303 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der NVA237 50µg (dieser Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant) und Tiotropium (18 µg/d, appliziert durch HandiHaler) mit Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD verglichen wurden. Tiotropium wurde in der Studie unverblindet gegeben.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Lungenfunktion (FEV_1) über die ersten 12 Wochen der Behandlungsphase. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die COPD-Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, das Auftreten einer COPD-Exazerbation, Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbation und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Für die Berechnung der Fallzahl wurde ein FEV_1 Gruppenunterschied von 120 ml mit einer Standardabweichung von 270 mL angenommen. Mithilfe eines zweiseitigen Tests mit einer Power von mindestens 99 %, einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer angenommenen Abbruchrate von 15 % wurde eine Fallzahl von jeweils 265 Studienteilnehmern für den Placebo- bzw. den offenen Tiotropiumarm berechnet.

Die Studienteilnehmer wurden mithilfe eines interaktiven Sprachnachrichtensystems (Interactive Voice Response System, IVRS) randomisiert. Die Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Provider mit einem validierten System erstellt. Die zugeteilte Randomisierungsnummer bestimmt den Behandlungsarm und spezifiziert eine eindeutige

Medikationsnummer für die Studienmedikation. Der Tiotropiumarm war unverblindet und das Placebo war identisch mit dem für die Nutzenbewertung nicht relevanten Wirkstoff NVA237.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Screening- / Run-in-Phase, in der die Patienten täglich ihre Beschwerden in einem Patiententagebuch (Issue Patient Diary) dokumentierten, und einer 52-wöchigen Behandlungsphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Screening- /Run-in-Phase sowie in den Wochen 1, 3, 5, 9, 12, 13, 16, 20, 26, 27, 34, 42, 50, 52 und 53 nach der Randomisierung statt. Die Patienten dokumentierten über den gesamten Studienzeitraum in einem Patiententagebuch (Review Patient Diary) ihre COPD-Symptome. Während der Visiten wurden Patientenfragebögen zur Lebensqualität und zur Symptomatik erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren Alter ≥ 40 Jahre, COPD-Diagnose nach der GOLD-Leitlinie und folgende Bedingungen: 30 % ≤ FEV_1 < 80 % des Sollwerts und FEV_1 ≤ 70 % der FVC, mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahre, Symptomscore ≥ 1 zwischen Screening und Randomisierung.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Asthma oder allergische Rhinitis mit instabiler Kortikosteroid- oder H1-Antagonist-Behandlung, tiefe Atemwegsinfektion innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung, unregelmäßige Einnahme inhalativer oder intranasaler Glucocorticoide 1 Monat vor der Randomisierung oder von H1-Antagonisten 5 Tage vor der Randomisierung, Herzinfarkt in der Vergangenheit, instabile ischämische Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, regelmäßige Sauerstofftherapie >15 Std/Tag, Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening oder in der Run-in-Phase.

Die primäre Auswertungspopulation war das Full Analysis Set (FAS);, dies beinhaltet alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten dieser Gruppe wurden entsprechend ihrem Randomisierungsarm analysiert. Weitere Populationen waren die randomisierte Population (RAN), die alle randomisierten Patienten beinhaltet, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation erhalten haben oder nicht, und die Per-Protokoll (PP)-Population, die alle Patienten des FAS ohne schwerwiegende Protokollverstöße beinhaltet.

Die Sicherheitsparameter wurden für die Safety-Population ausgewertet, die alle Patienten beinhaltet, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert, außer ein Patient hatte während der Studie die Behandlung gewechselt. In diesem Fall wurden die Patienten ihrer Randomisierung entsprechend analysiert.

Die fehlenden Werte wurden mittels LOCF-Auswertung für den TDI und den SGRQ ersetzt. Für die anderen Wirksamkeitsparameter wurden keine fehlenden Daten ersetzt.

Der TDI-Score wurde anhand eines MIXED-Modells mit der Behandlung als festem Effekt und dem Baseline Dyspnoe Index (BDI)-Wert, der ICS-Einnahme bei Baseline und dem prä- und postbronchiodilatatorischen FEV_1 als Kovariate ausgewertet. Der Anteil der TDI-Responder wurde mittels eines logistischem Regressionsmodel mit den gleichen Parametern wie das MIXED-Modell analysiert. Der SGRQ-Total-Score wurde mit dem gleichen MIXED-Modell wie der TDI analysiert, wobei der BDI-Wert durch den Baseline-SGRQ ersetzt wurde. Der Anteil der SGRQ-Responder wurde mit dem logistischen Regressionsmodell mit den gleichen Parametern ausgewertet. Die COPD-Symptomescores wurden ebenfalls mit dem gleichen MIXED-Model wie der TDI analysiert, wobei der BDI-Wert durch den jeweiligen Baseline-Symptomscore ersetzt wurde.

Für die Exazerbationen wurden nur die beobachteten Fälle analysiert. Die Rate der moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen für den gesamten Studienverlauf wurde mit einer linearen negativ binomialen Regression analysiert.

Der Patientenanteil mit mindestens einer moderaten oder schweren Exazerbation und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen einer Exazerbation wurden mit dem logistischen Regressionsmodel analysiert.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang E – weitere Ergebnisse und Analysen

Tabelle 68: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Score zu nächtlichen Einzelsymptomen

Studie **Subskala** **Intervention**	**N[a]**	**Wert bei Studienanfang (SD)**	**Mittelwert bei Studienende[b] (SE)**	**Gruppenunterschied Test minus Placebo** **Differenz [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle** **Differenz [KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Indacaterol vs. Placebo					
CQAB149B2335S (INHANCE) - 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)

Tabelle 68: Ergebnisse zu COPD-Symptomen: Score zu nächtlichen Einzelsymptomen (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N[a]**	**Wert bei Studienanfang (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]*		

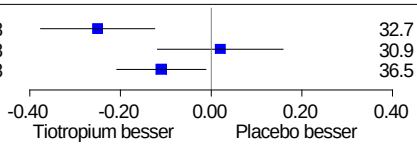
kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

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.

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

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	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
205.117	275	1.51	0.66	184	1.76	0.68	32.7	-0.25	[-0.38, -0.12]
205.137	185	1.40	0.68	186	1.38	0.68	30.9	0.02	[-0.12, 0.16]
205.259 (SAFE)	586	1.34	0.73	289	1.45	0.68	36.5	-0.11	[-0.21, -0.01]



Heterogenität: Q=8.08, df=2, p=0.018, I²=75.3%

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

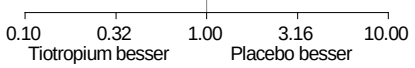
Abbildung 94: COPD-Symptomscore Kurzatmigkeit: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: Studien mit endpunktbezogen niedrigem Verzerrungspotenzial

Tiotropium vs. Placebo - Subgruppen nach Inhalator
Patienten mit mind. 1 Exazerbation
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool / Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
Handihaler					
205.117	109/279	88/191	5.0	0.75	[0.52, 1.09]
205.128	79/271	56/180	4.2	0.91	[0.60, 1.37]
205.214 (MISTRAL)	248/497	305/506	9.3	0.66	[0.51, 0.84]
205.230 (Tio Rehabilitation)	10/55	10/53	0.8	0.96	[0.36, 2.52]
205.247	14/103	21/106	1.4	0.64	[0.30, 1.33]
205.256 (TIPHON)	101/266	130/288	5.8	0.74	[0.53, 1.04]
205.259 (SAFE)	268/608	125/305	7.9	1.14	[0.86, 1.50]
205.266	255/914	296/915	12.6	0.81	[0.66, 0.99]
205.270	30/69	47/73	1.7	0.43	[0.22, 0.84]
205.365	11/238	24/219	1.4	0.39	[0.19, 0.82]
FOR258F2402	23/221	30/209	2.2	0.69	[0.39, 1.24]
CQAB149B2335s (INHANCE)	79/415	91/418	5.8	0.84	[0.60, 1.18]
NVA237A2303 (GLOW 2)	81/267	108/268	5.3	0.65	[0.45, 0.92]
Respimat					
205.254/255	249/670	288/653	11.1	0.75	[0.60, 0.93]
205.372	685/1939	842/1953	19.7	0.72	[0.63, 0.82]
1205.14	73/427	85/429	5.6	0.83	[0.59, 1.18]
Alle					
Gesamt	2315/7239	2546/6766	100.0	0.76	[0.70, 0.83]

Heterogenität: Q=18.95, df=15, p=0.216, I²=20.8%

Gesamteffekt: Z Score=-5.96, p<0.001, Tau=0.080



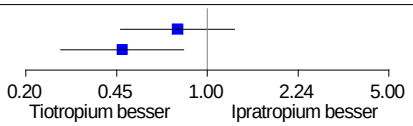
Heterogenität zwischen Studienpools (Meta-Regression): F=0.09, df=(1,14), p=0.774

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

Abbildung 95: Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben

Tiotropium vs. Ipratropium
Patienten mit mind. 1 Exacerbation
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Tiotropium n/N	Ipratropium n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
205.126A	65/191	39/97		52.3	0.77	[0.46, 1.27]
205.126B	51/165	40/82		47.7	0.47	[0.27, 0.81]



Heterogenität: Q=1.68, df=1, p=0.195, I²=40.4%

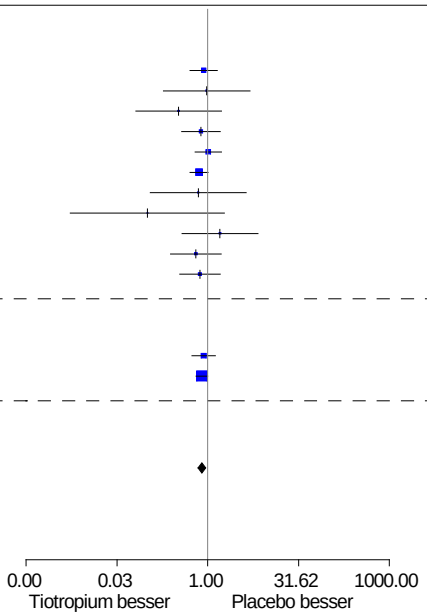
KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 96: Patienten mit mindestens einer Exazerbation - OR, Tiotropium vs. Ipratropium

Tiotropium vs. Placebo - Subgruppen nach Inhalator
Patienten mit mind. 1 Krankenhausauf.
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool / Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Handihaler						
205.214 (MISTRAL)	28/497	33/506		7.6	0.86	[0.51, 1.44]
205.230 (Tio Rehabilitation)	3/55	3/53		0.8	0.96	[0.19, 4.99]
205.247	2/103	6/106		0.8	0.33	[0.07, 1.67]
205.256 (TIPHON)	13/266	18/288		3.8	0.77	[0.37, 1.61]
205.259 (SAFE)	51/608	25/305		8.2	1.03	[0.62, 1.69]
205.266	64/914	87/915		18.1	0.72	[0.51, 1.00]
205.270	2/69	3/73		0.6	0.70	[0.11, 4.30]
205.365	0/238	4/219		0.2	0.10	[0.01, 1.88]
FOR258F2402	5/221	3/209		1.0	1.59	[0.38, 6.74]
CQAB149B2335s (INHANCE)	7/415	11/418		2.2	0.63	[0.24, 1.65]
NVA237A2303 (GLOW 2)	12/267	16/268		3.5	0.74	[0.34, 1.60]
Respimat						
205.254/255	39/670	44/653		10.3	0.86	[0.55, 1.34]
205.372	161/1939	198/1953		43.0	0.80	[0.65, 1.00]
Alle						
Gesamt	387/6262	451/5966		100.0	0.80	[0.69, 0.92]

Heterogenität: Q=5.80, df=12, p=0.926, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.06, p=0.002, Tau=0



Heterogenität zwischen Studienpools (Meta-Regression): F=0.05, df=(1,11), p=0.825

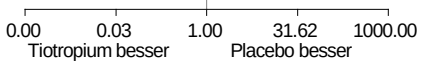
KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 97: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen COPD: Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: ohne Studien, die Pneumonien als Exazerbationen bewertet haben

Tiotropium vs. Placebo - Subgruppen nach Inhalator
Patienten mit mind. 1 Krankenhausauf.
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
Handihaler					
205.130	7/209	13/201	2.2	0.50	[0.20, 1.28]
205.137	7/193	8/199	1.8	0.90	[0.32, 2.53]
205.214 (MISTRAL)	28/497	33/506	7.2	0.86	[0.51, 1.44]
205.230 (Tio Rehabilitation)	3/55	3/53	0.7	0.96	[0.19, 4.99]
205.247	2/103	6/106	0.7	0.33	[0.07, 1.67]
205.256 (TIPHON)	13/266	18/288	3.6	0.77	[0.37, 1.61]
205.259 (SAFE)	61/608	27/305	8.6	1.15	[0.71, 1.85]
205.266	64/914	87/915	17.2	0.72	[0.51, 1.00]
205.270	2/69	3/73	0.6	0.70	[0.11, 4.30]
205.365	0/238	4/219	0.2	0.10	[0.01, 1.88]
FOR258F2402	5/221	3/209	0.9	1.59	[0.38, 6.74]
CQAB149B2335s (INHANCE)	7/415	11/418	2.1	0.63	[0.24, 1.65]
NVA237A2303 (GLOW 2)	12/267	16/268	3.3	0.74	[0.34, 1.60]
Respimat					
205.254/255	39/670	44/653	9.8	0.86	[0.55, 1.34]
205.372	161/1939	198/1953	40.9	0.80	[0.65, 1.00]
Alle					
Gesamt	411/6664	474/6366	100.0	0.80	[0.70, 0.92]

Heterogenität: Q=8.07, df=14, p=0.886, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.08, p=0.002, Tau=0



Heterogenität zwischen Studienpools (Meta-Regression): F=0.03, df=(1,13), p=0.868

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

Abbildung 98: Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbation, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse mit 205.259-Daten inklusive Aufenthalten in Notaufnahmen von mehr als 24 h

Tabelle 69: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären 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 Rate Ratio [KI]; p-Wert**	**Gruppenunterschied Test minus Aktivkontrolle HR[c] [KI]; p-Wert**
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol				
205.389 (POET)				
Kardiovaskulärer Kombinierter Endpunkt - nur tödliche Ereignisse (Kombination der nachfolgenden MedDRA-Begriffe)				
Tiotropium	*3707*	*20 (0,5)*		*0,88 [0,48; 1,62]; 0,687*
Salmeterol	*3669*	*22 (0,6)*		
Herzerkrankungen				
Tiotropium	*3707*	*8 (0,2)*		*Rate Ratio[d]: 1,30 [0,45; 3,73]; 0,631*
Salmeterol	*3669*	*6 (0,2)*		
Myokardinfarkt (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*3707*	*6 (0,2)*		*Rate Ratio[d]: 1,94 [0,49; 7,77]; 0,347*
Salmeterol	*3669*	*3 (0,1)*		
Schlaganfall (Kombination von MedDRA-Begriffen)				
Tiotropium	*3707*	*2 (0,1)*		*Rate Ratio[d]: 0,97 [0,14; 6,90]; 0,977*
Salmeterol	*3669*	*2 (0,1)*		
Plötzlicher Herztod				
Tiotropium	*3707*	*4 (0,1)*		*Rate Ratio[d]: 1,30 [0,29; 5,79]; 0,734*
Salmeterol	*3669*	*3 (0,1)*		
Plötzlicher Tod				
Tiotropium	*3707*	*5 (0,1)*		*Rate Ratio[d]: 0,49 [0,17; 1,42]; 0,188*
Salmeterol	*3669*	*10 (0,3)*		
Gefäßerkrankungen				
Tiotropium	*3707*	*1 (< 0,1)*		*Rate Ratio[d]:0,97 [0,06; 15,54]; 0,984*
Salmeterol	*3669*	*1 (< 0,1)*		
Herztod				
Tiotropium	*3707*	*0 (0)*		
Salmeterol	*3669*	*0 (0)*		

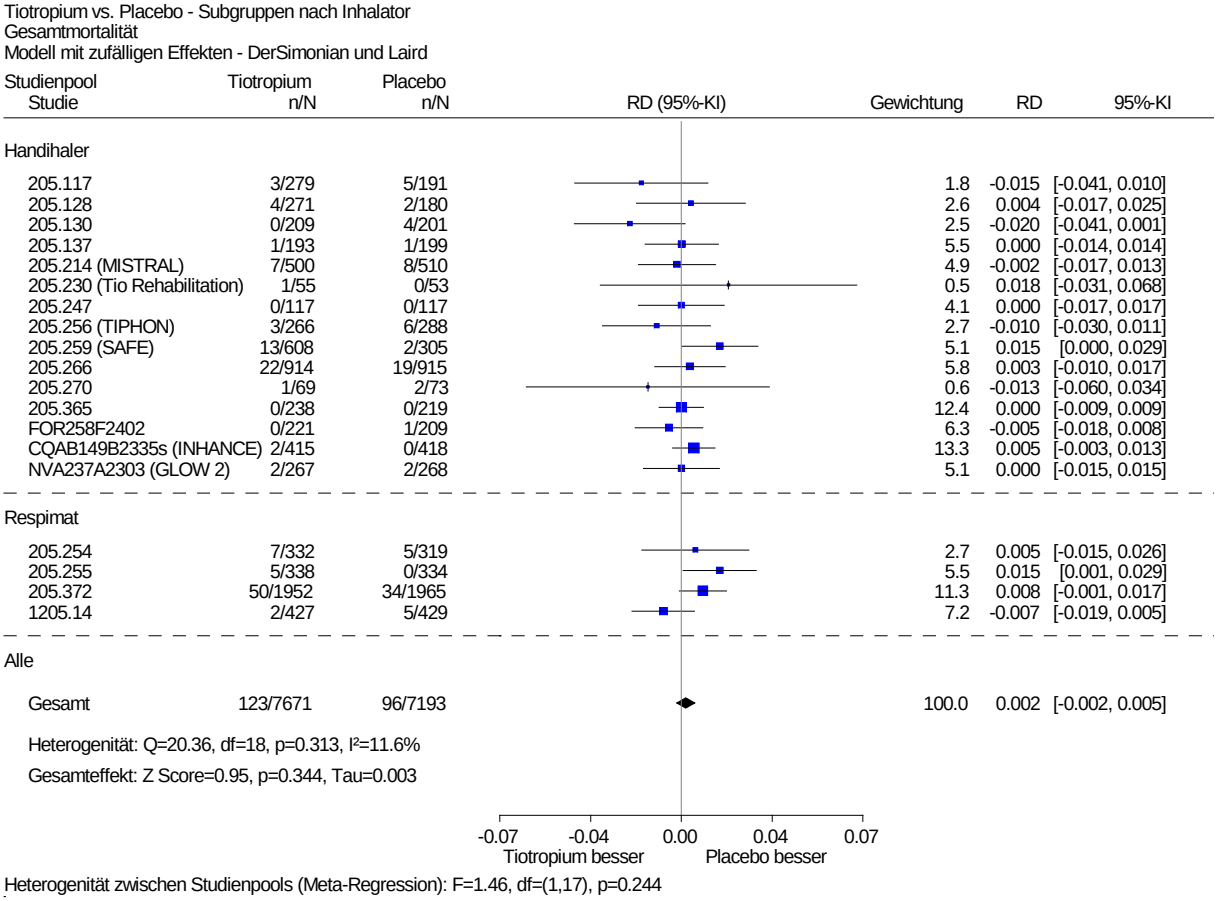
(Fortsetzung)

Tabelle 69: Ergebnisse zur COPD-assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität: Auswertung von MedDRA-Begriffen aus der Dokumentation unerwünschter Ereignisse (adjudiziert) (Fortsetzung)

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

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.

HR: Hazard Ratio; KI: 95 %-Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

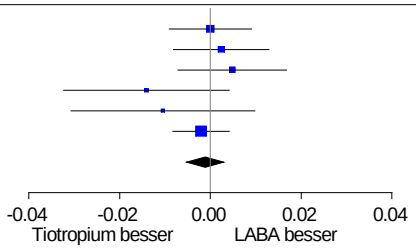


KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Abbildung 99: 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)

Tiotropium vs. LABA
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	LABA n/N	RD (95%-KI)	Gewichtung	RD	95%-KI
FOR258F2402	0/221	0/210		20.5	0.000	[-0.009, 0.009]
INHANCE (150 µg)	1/208	1/416		15.2	0.002	[-0.008, 0.013]
INHANCE (300 µg)	1/207	0/416		11.7	0.005	[-0.007, 0.017]
205.130	0/209	3/213		5.0	-0.014	[-0.032, 0.004]
205.137	1/193	3/192		4.1	-0.010	[-0.031, 0.010]
205.389 (POET)	66/3707	73/3669		43.5	-0.002	[-0.008, 0.004]
Gesamt	69/4745	80/5116		100.0	-0.001	[-0.005, 0.003]



Heterogenität: Q=4.53, df=5, p=0.476, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.53, p=0.593, Tau=0

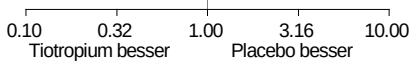
KI: Konfidenzintervall, LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Abbildung 100: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. LABA – Sensitivitätsanalyse POET-Auwertung ohne Abbrechernachbeobachtung (Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der Behandlung plus 30 Tage)

Tiotropium vs. Placebo
Abbruch wegen UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studienpool / Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Handihaler						
205.117	23/279	25/191		6.2	0.60	[0.33, 1.09]
205.128	30/271	25/180		6.6	0.77	[0.44, 1.36]
205.130	12/209	36/201		5.1	0.28	[0.14, 0.55]
205.137	17/193	28/199		5.7	0.59	[0.31, 1.12]
205.214 (MISTRAL)	15/500	18/510		5.0	0.85	[0.42, 1.70]
205.230 (Tio Rehabilitation)	9/55	9/53		2.8	0.96	[0.35, 2.63]
205.247	9/117	7/117		2.8	1.31	[0.47, 3.64]
205.256 (TIPHON)	5/266	16/288		2.8	0.33	[0.12, 0.90]
205.259 (SAFE)	70/608	37/305		9.1	0.94	[0.62, 1.44]
205.266	100/914	158/915		12.7	0.59	[0.45, 0.77]
205.270	7/69	13/73		2.9	0.52	[0.19, 1.40]
205.365	4/238	6/219		1.9	0.61	[0.17, 2.18]
Respimat						
205.254	31/332	47/319		8.0	0.60	[0.37, 0.97]
205.255	36/338	74/334		8.9	0.42	[0.27, 0.64]
205.372	136/1952	149/1965		13.4	0.91	[0.72, 1.16]
1205.14	18/427	30/429		6.1	0.59	[0.32, 1.07]
Alle						

Heterogenität: Q=26.22, df=15, p=0.036, I²=42.8%



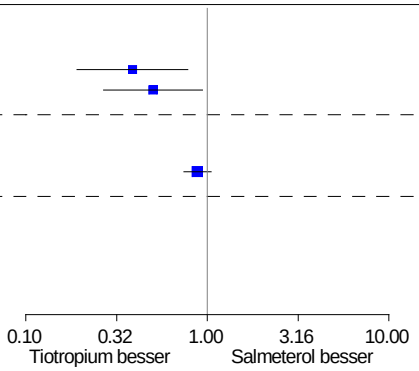
Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=0.01, df=(1,14), p=0.936

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 101: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Placebo – Sensitivitätsanalyse: nur Studien mit endpunktbezogen geringem Verzerrungspotenzial

Tiotropium vs. Salmeterol - Sensitivitätsanalyse Studiendauer
Abbruch wegen UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studienpool Studie	Tiotropium n/N	Salmeterol n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Studiendauer: 6 Monate						
205.130	12/209	29/213		26.5	0.39	[0.19, 0.78]
205.137	17/193	31/192		29.0	0.50	[0.27, 0.94]
Studiendauer: 12 Monate						
205.389 (POET)	260/3707	289/3669		44.5	0.88	[0.74, 1.05]
Alle						
Heterogenität: Q=7.42, df=2, p=0.024, I²=73.1%						



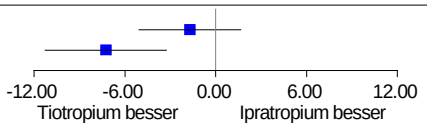
Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): F=7.12, df=(1,1), p=0.228

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Studienabbrecher wegen UE, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 102: Abbruch wegen UE, Tiotropium vs. Salmeterol – Sensititvitätsanalyse Studiendauer

Tiotropium vs. Ipratropium
SGRQ - Subskala Impakt; Effekt=Mittelwertdifferenz
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
205.126A	-1.71	1.71		52.0	-1.71	[-5.06, 1.64]
205.126B	-7.26	2.04		48.0	-7.26	[-11.26, -3.26]



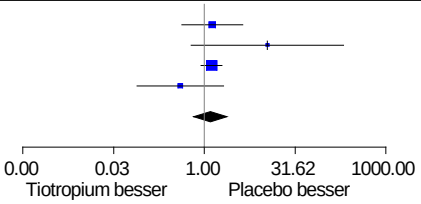
Heterogenität: Q=4.35, df=1, p=0.037, I²=77.0%

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

Abbildung 103: SGRQ – Subskala Belastung: Tiotropium vs. Ipratropium

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	7/332	5/319		21.9	1.35	[0.42, 4.31]
205.255	5/338	0/334		4.5	11.03	[0.61, 200.32]
205.372	57/1952	44/1965		61.0	1.31	[0.88, 1.96]
1205.14	2/427	5/429		12.6	0.40	[0.08, 2.07]
Gesamt	71/3049	54/3047		100.0	1.25	[0.66, 2.37]



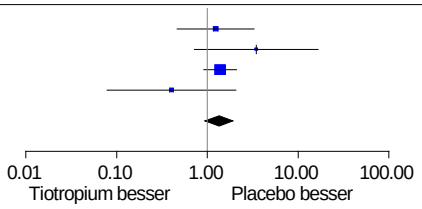
Heterogenität: Q=4.10, df=3, p=0.251, I²=26.8%
Gesamteffekt: Z Score=0.70, p=0.487, Tau=0.362

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Abbildung 104: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat (OR)

Tiotropium vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse zu Publikation Singh et al. 2011
Gesamtmortalität
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
205.254	9/332	7/319		13.7	1.24	[0.47, 3.28]
205.255	7/338	2/334		3.9	3.46	[0.72, 16.53]
205.372	52/1989	38/2002		72.8	1.38	[0.91, 2.08]
1205.14	2/427	5/429		9.6	0.40	[0.08, 2.06]
Gesamt	70/3086	52/3084		100.0	1.34	[0.94, 1.92]



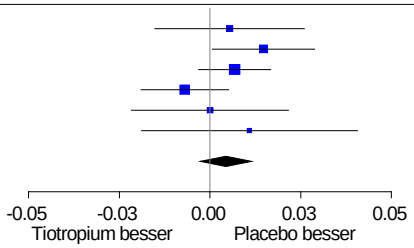
Heterogenität: Q=3.54, df=3, p=0.315, I²=15.3%
Gesamteffekt: Z Score=1.63, p=0.102

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RR: relatives Risiko, vs.: versus

Abbildung 105: 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)

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	RD (95%-KI)	Gewichtung	RD	95%-KI
205.254	7/332	5/319		10.3	0.005	[-0.015, 0.026]
205.255	5/338	0/334		19.3	0.015	[0.001, 0.029]
205.372	57/1952	44/1965		31.5	0.007	[-0.003, 0.017]
1205.14	2/427	5/429		24.3	-0.007	[-0.019, 0.005]
Voshaar 2008a	0/88	0/91		9.4	0.000	[-0.022, 0.022]
Voshaar 2008b	1/92	0/90		5.2	0.011	[-0.019, 0.041]
Gesamt	72/3229	54/3228		100.0	0.004	[-0.003, 0.011]



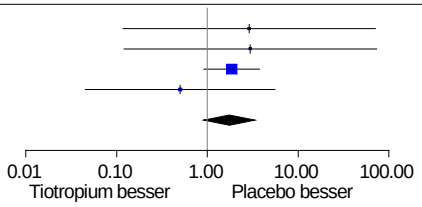
Heterogenität: Q=6.24, df=5, p=0.284, I²=19.8%
Gesamteffekt: Z Score=1.23, p=0.219, Tau=0.004

KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, n: Zahl der Todesfälle, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Abbildung 106: Gesamtmortalität: Tiotropium vs. Placebo, Studien mit Respimat, inklusive der 12-Wochen-Studien aus Voshaar et al 2008 (RD)

Tiotropium vs. Placebo
Cardiovaskuläre Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tiotropium n/N	Placebo n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
205.254	1/332	0/319	4.1	2.89	[0.12, 71.24]
205.255	1/338	0/334	4.1	2.97	[0.12, 73.25]
205.372	22/1952	12/1965	84.5	1.86	[0.92, 3.76]
1205.14	1/427	2/429	7.3	0.50	[0.05, 5.55]
Gesamt	25/3049	14/3047	100.0	1.75	[0.91, 3.35]



Heterogenität: Q=1.26, df=3, p=0.737, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.69, p=0.091, Tau=0

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

Abbildung 107: 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

Anhang F – Beschreibung der Ergebnismaße

Tabelle 70: 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
Einzelsymptom Kurzatmigkeit (Studie NVA237A2303)	Das COPD-Symptom Kurzatmigkeit wurde in der Studie NVA237A2303 von den Patienten folgenden 4 Schweregraden zugeordnet: 0 = nie oder nur beim Laufen, 1 = beim Bergaufgehen oder Treppensteigen, 2 = beim Gehen auf ebenem Boden, 3 = in Ruhe
Score Sputummenge und -farbe (Studien FOR258F2402, INHANCE und NVA237A2303)	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 = farblos, 1 = weiß bis grau, 2 = gelb, 3 = 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, NVA237A2303 und INHANCE)	Erhoben wurde hierbei der Anteil der symptomfreien Tage (Symptomscore = 0 für jedes der Einzelsymptome Giemen, Kurzatmigkeit, Husten und Sputummenge [siehe oben]).

(Fortsetzung)

Tabelle 70: 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 [181]. 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 [182]. Als MID wurde ein Focal-Score-Wert von 1 bestimmt [123], der in der vorliegenden Nutzenbewertung als ausreichend validiert bewertet wurde.
Exazerbationen	
Zur Operationalisierung der Exazerbationsendpunkte siehe Tabelle 71auf Seite 438.	
Gesundheitsbezogene 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 [183]. Als MID wurde eine Abnahme des Total Score um 4 Punkte bestimmt [126], 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 [184].
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 [185] .

(Fortsetzung)

Tabelle 70: 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 [186]. 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 [181]. 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 [187].
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 täglichen Aktivitäten und die gesundheitsbedingte Gesamteinschränkung der Arbeitsproduktivität berechnet. Daten zu Gütekriterien liegen vor [127].
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.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: 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
Fragebogen zu den Auswirkungen der respiratorischen Symptome auf die letzte Nacht bzw. auf die alltäglichen Aktivitäten des letzten Tages (Studie NVA237A2303)	Die respiratorischen Symptome während der letzten Nacht wurden von den Patienten morgens den folgenden 4 Schweregraden zugeordnet: 0 = nicht wegen Symptomen aufgewacht, 1 = einmal wegen Symptomen aufgewacht, 2 = mehrfach wegen Symptomen aufgewacht, 3 = regelmäßig aufgewacht bzw. kein Schlaf aufgrund von Symptomen Die Auswirkungen der respiratorischen Symptome auf die alltäglichen Aktivitäten der letzten 12 Stunden wurden von den Patienten abends den folgenden 4 Schweregraden zugeordnet: 0 = gar nicht, 1 = wenig, 2 = ziemlich viel, 3 = völlig Der schlechtere von beiden Werten ging in die Auswertung ein.
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 kardiovaskuläre 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 ▪ Plötzlicher Herztod – PT ▪ Herztod – PT Der entsprechende kardiovaskuläre Endpunkt „nur tödliche Ereignisse“ war identisch mit dem oben beschriebenen, beinhaltete aber nur tödliche Ereignisse.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: 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 ▪ Plötzlicher Herztod – 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

(Fortsetzung)

Tabelle 70: 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 Dictionary; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System organ class	

Tabelle 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen 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° C - Apparition of new chest x-ray abnormality <u>Severity:</u> 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 FEV_1 drop or a PEFR drop (at least on 2 consecutive days) > 30 % of baseline values, - or a drop of the $PaO_2 \geq 10$ mmHg, or $PaO_2 \leq 60$ mmHg - or an increase of the $PaCO_2 \geq 5$ mmHg or $PaCO_2 \geq 45$ mmHg. Baseline values are defined as follows: - FEV_1: 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.

(Fortsetzung)

Tabelle 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen 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

(Fortsetzung)

Tabelle 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen 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.
NVA237A2303 (GLOW 2)	COPD exacerbations were defined either as: • Worsening of two or more of the following major symptoms for at least 2 consecutive days: dyspnea, sputum volume, sputum purulence Or: • worsening of any 1 major symptom together with any 1 of the following minor symptoms for at least 2 consecutive days: sore throat, colds (nasal discharge and/or nasal congestion), fever without other cause , increased cough, increased wheeze

(Fortsetzung)

Tabelle 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen für „Exazerbation“ (Fortsetzung)

Studie	Definition Exazerbation
Tiotropium (HandiHaler) vs. keine Behandlung **Tiotropium/Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol/Fluticason** **Tiotropium 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.
Tiotropium (HandiHaler) vs. Placebo- Langzeitstudie	
205.235 (UPLIFT)	An exacerbation was defined as an increase or new onset of more than one of the following 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.
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.
205.255	Gleiche Operationalisierung wie 205.254

(Fortsetzung)

Tabelle 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen 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 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen für „Exazerbation“ (Fortsetzung)

Studie	Definition Exazerbation
Tiotropium (HandiHaler) 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 (HandiHaler) 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 (HandiHaler) 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 (HandiHaler) 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 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 (HandiHaler) vs. Ipratropium	
205.126A	Gleiche Operationalisierung wie 205.117
205.126B	Gleiche Operationalisierung wie 205.117

(Fortsetzung)

Tabelle 71: In den bewerteten Studien verwendete Definitionen für „Exazerbation“ (Fortsetzung)

Studie	Definition Exazerbation
Tiotropium (HandiHaler) vs. Salmeterol/Fluticason	
SCO40036 (INSPIRE)	Healthcare utilisation exacerbations 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.

Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Busse, Reinhard[3]	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Velasco Garrido, Marcial[3]	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Panteli, Dimitra[3]	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Zentner, Annette[3]	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Bauer, Torsten[3]	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Köhler, Dieter[4]	nein	ja	ja	nein	nein	nein

[3] Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 03/2009
[4] Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 06/2011

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter[5] abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

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

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

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution[6], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

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

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

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[7], die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung[7], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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

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