

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/Respiamat	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/Respiamat	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 ^a	-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 ^d 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/Respiamat	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: Hinsichtlich 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: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis, vs: versus.

Tiotropium im Vergleich zu Placebo

Da zum Respiamat 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 Inhalortyp zeigte, wurden die Studien getrennt nach Inhalortyp bewertet. Hinsichtlich der Einzelsymptomscores zeigte sich lediglich in der Meta-Analyse der Studien zum Vergleich von Tiotropium (appliziert mit dem Respiamat) 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

Endpunkt	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI]	
	Tiotropium vs. Placebo per HandiHaler	Tiotropium vs. Placebo per Respiamat
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 Studien zum 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 endpunktbezogenem 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 **Gesamt mortalität** 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 Gesamt mortalität 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	⇔	(⇔)		⇔		
Gesamt mortalität	↑↑ 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