

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

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

### **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

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

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

### **Methoden**

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

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

### **Ergebnisse**

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

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

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

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. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg	Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg	Tiotropium vs. Ipratropium	Tiotropium vs. Salmeterol <sup>a</sup>
<b>COPD-Symptome</b>						
TDI mittlerer Focal Score zu Studienende <sup>b</sup>	0,93 [0,75; 1,0] p < 0,001 <b>0,32 [0,26; 0,38]<sup>c</sup></b>		-0,13 [-0,58; 0,31] p = 0,550	-0,31 [-0,74; 0,13] p = 0,166	0,80 [0,31; 1,29] p = 0,001 0,34 [0,14; 0,53] <sup>c</sup>	heterogene Ergebnisse
Responder <sup>d</sup>	<b>1,61 [1,39; 1,89] p &lt; 0,001</b>		0,78 [0,56; 1,09] p = 0,141	<b>0,60 [0,43; 0,83] p = 0,002</b>		
<b>Exazerbationen</b>						
Patienten mit mindestens einer Exazerbation	<b>0,77 [0,70; 0,83]<sup>d</sup> p &lt; 0,001</b>	p = 0,443 <sup>e</sup>	p = 0,532 <sup>e</sup>	p = 0,845 <sup>e</sup>	<b>0,73 [0,55; 0,97]<sup>f</sup> p = 0,032</b>	<b>0,84 [0,77; 0,92]<sup>d</sup> p &lt; 0,001</b>
Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt wegen Exazerbationen	<b>0,81 [0,70; 0,93]<sup>d</sup> p = 0,003</b>	p = 0,098 <sup>e</sup>	p = 0,483 <sup>e</sup>	p > 0,999 <sup>e</sup>	0,59 [0,31; 1,13] <sup>d</sup> p = 0,109	<b>0,75 [0,64; 0,88]<sup>d</sup> p &lt; 0,001</b>

(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. Ipratropium	Tiotropium vs. Salmeterol <sup>a</sup>
		Tiotropium vs. Placebo	Tiotropium vs. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg	Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SGRQ mittlerer Total Score <sup>g</sup>	-2,98 [-3,49; -2,47] p < 0,001	1,0 [-1,6; 3,5] p = 0,450	2,3 [0,6; 4,1] p = 0,010	1,4 [-0,3; 3,2] p = 0,107	heterogene Ergebnisse	-1,44 [-3,23; 0,36] p = 0,117	
Responder <sup>d</sup>	<b>1,41 [1,28; 1,54]</b> p < 0,001		<b>0,66 [0,48; 0,90]</b> p = 0,009	0,84 [0,62; 1,14] p = 0,258		heterogene Ergebnisse	
SF-36 <sup>b</sup> mittlerer Summenscore „körperliche Gesundheit“	2,13 [1,50; 2,77] p < 0,001				1,63 [0,28; 2,98] p = 0,018	0,23 [0,04; 0,42] <sup>e</sup>	
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. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol		Tiotropium vs. Ipratropium	Tiotropium vs. Salmeterol <sup>a</sup>
			150 µg	300 µg		
<b>Todesfälle</b>						
Gesamtmortalität	6- bis 12-Monats-Studien: 0,002 [-0,002; 0,005] <sup>h</sup> p = 0,413 2- und 4 <sup>i</sup> -Jahresstudie: p > 0,05 <sup>i</sup>	kein Todesfall in beiden Gruppen	p = 0,584 <sup>e</sup>	p = 0,170 <sup>e</sup>	1,23 [0,30; 5,08] <sup>d</sup> p = 0,777	0,81 [0,59; 1,11] <sup>d</sup> p = 0,193
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse <sup>l</sup>	4 <sup>i</sup> -Jahresstudie: <b>0,82 [0,71; 0,95]<sup>j</sup></b> <b>p = 0,009</b>					0,65 [0,41; 1,04]
Ex-Raucher						
Raucher	1,08 [0,86; 1,36] <sup>j</sup> p = 0,527					1,03 [0,64; 1,66]

(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. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol 150 µg	Tiotropium vs. Indacaterol 300 µg	Tiotropium vs. Ipratropium
<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>						
Patienten mit mindestens einem SUE	0,98 [0,89; 1,08] <sup>d</sup> p = 0,671	p = 0,774 <sup>e</sup>	p = 0,943 <sup>e</sup>	p = 0,853 <sup>e</sup>	heterogene Ergebnisse	0,86 [0,76; 0,97] <sup>d</sup> p = 0,014 <sup>k</sup>
Studienabbruch wegen UE	6- bis 12-Monats-Studien: heterogene Ergebnisse 2- und 4-Jahresstudie: p < 0,05 <sup>j,k</sup> zugunsten von Tiotropium	p = 0,268 <sup>e</sup>	p = 0,053 <sup>e</sup>	p = 0,289 <sup>e</sup>	0,77 [0,44; 1,37] <sup>d</sup> p = 0,379	heterogene Ergebnisse, aber eindeutige Ergebnisrichtung zugunsten von Tiotropium <sup>k</sup>
Patienten mit mindestens einem UE	0,98 [0,91; 1,06] <sup>d</sup> p = 0,683	p = 0,790 <sup>e</sup>	p = 0,899 <sup>e</sup>	p = 0,639 <sup>e</sup>	0,88 [0,48; 1,61] <sup>d</sup> p = 0,681	heterogene Ergebnisse

(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: Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von 100 µg/Tag (siehe Diskussion, Abschnitt 6.2.2).

b: Mittelwertdifferenz, positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.

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

d: Odds Ratio.

e: Gruppenunterschied nicht berechnet.

f: Relatives Risiko.

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

h: Risikodifferenz.

i: Auswertung der Todesfälle mit Beginn des zum Tode führenden Ereignisses während der geplanten Behandlungsdauer plus 30 Tage.

j: Ergebnis aus Studie(n) mit HandiHaler.

k: Aus dem Ergebnis zugunsten von Tiotropium wurde kein Beleg für einen geringeren Schaden von Tiotropium abgeleitet, da bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse auch Ausprägungen der Grunderkrankung COPD berücksichtigt wurden.

l: Hazard Ratio.

KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, vs: versus

## Tiotropium im Vergleich zu Placebo

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

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

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

Endpunkt	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI]	
	Tiotropium vs. Placebo per HandiHaler	Tiotropium vs. Placebo per Respimat
Symptomscore Giemen <sup>a</sup>	heterogene Ergebnisse	-0,22 [-0,29; -0,14] p < 0,001 -0,30 [-0,41; -0,19] <sup>b</sup>
Symptomscore Kurzatmigkeit <sup>a</sup>	heterogene Ergebnisse <sup>c</sup>	
Symptomscore Husten <sup>a</sup>	-0,06 [-0,11; -0,02] p = 0,006 -0,09 [-0,16; -0,03] <sup>b</sup>	-0,13 [-0,21; -0,05] p = 0,001 -0,18 [-0,29; -0,07] <sup>b</sup>
Symptomscore Brustenge <sup>a</sup>	-0,03 [-0,10; 0,04] <sup>d</sup> p = 0,449	-0,15 [-0,23; -0,07] p < 0,001 -0,21 [-0,32; -0,10] <sup>b</sup>
Symptomscore Sputummenge <sup>a</sup>	p = 0,719 <sup>e</sup>	
Symptomsummenscore <sup>a</sup>	p = 0,108 <sup>e</sup>	
Anteil Tage mit starker COPD-Symptomatik [%]	heterogene Ergebnisse	
Anteil Tage ohne COPD-Symptomatik [%]	1,73 [-0,23; 3,69] p = 0,084	
Leere Zellen: keine Daten vorhanden.		
a: Mittelwertdifferenz, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte der Patienten unter Tiotropium.		
b: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95%-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.		
c: Heterogene Ergebnisse mit eindeutiger Ergebnisrichtung, es war jedoch nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer zu berechnen. Das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD in Form von Hedges' g von 9 der 10 Studien lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.		
d: Basierend auf den Ergebnissen von Studien mit endpunktbezogenem geringem Verzerrungspotenzial.		
e: 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 10 Studien, die diesen Endpunkt untersuchten, als relevant bewertet. Auch in der Meta-Analyse der vorliegenden 7 TDI-Responderauswertungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium (siehe Tabelle 1). Der Interaktionstest zeigte in beiden Auswertungen keine Effektmodifikation durch den Inhalatortyp. Die Mehrzahl der Studien hatte ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen, gemessen mit dem TDI (unabhängig vom Inhalatortyp, untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Tiotropium zusätzlich zu Formoterol im Vergleich zu Formoterol**

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

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

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

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

### **Tiotropium im Vergleich zu Formoterol**

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

### **Tiotropium im Vergleich zu Indacaterol**

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

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

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

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

### **Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium**

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

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

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

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

Hinsichtlich des Endpunktes Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich in der Meta-Analyse von 2 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Tiotropium. Bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse wurden in den Studien auch Ereignisse berücksichtigt, die eine Ausprägung der Grunderkrankung darstellen (z. B. Exazerbationen). Exazerbationen wurden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung als eigenständiger Endpunkt bewertet. Der Effekt von Tiotropium im Vergleich zu Ipratropium hinsichtlich Exazerbationen wurde also über diesen Endpunkt bereits berücksichtigt. In einer Meta-Analyse unter Ausschluss der Patienten, bei denen ausschließlich Exazerbationen als SUE angegeben waren, zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Bei der **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**

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

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

Die 3 Studien, die zu diesem Vergleich Daten zur **Notwendigkeit 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 Tiotropium gegenüber Salmeterol. Die entsprechenden Ergebnisse zur Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen wiesen in die gleiche Richtung. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Salmeterol (in der Standarddosierung von 100 µg/Tag) hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen (untersuchter Zeitraum: 6 bis 12 Monate, untersuchter Inhalator: HandiHaler).

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

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

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

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

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

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 3: Tiotropium bei COPD – Landkarte der Beleglage

Endpunkt / Inhalator	HandiHaler/Respimat	HandiHaler					
		Tiotropium vs. Placebo	Tiotropium/Formoterol vs. Formoterol	Tiotropium/Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason	Tiotropium vs. Formoterol	Tiotropium vs. Indacaterol 150/300 µg	Tiotropium vs. Ipratropium
COPD-Symptome	↑↑	↔		↔	↓ 300 µg	↔	↔
Exazerbationen	↑↑↑	↔	↔	↔	↔	↑↑↑	↑↑↑
Krankenhausaufenthalte wegen Exazerbationen	↑↑↑ <sup>b</sup>	↔		↔	↔	↔	↑↑↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↓ 150 µg	↔	↔
Teilbereich körperliche Gesundheit	↑↑↑					↔	
Körperliche Belastbarkeit	↔ <sup>c</sup>	↔		↔	↔	↔	↔
COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	↔						↔
COPD-bedingte Letalität	↔	(↔)		(↔)			↔
Gesamt mortalität	↑↑ bei Ex-Rauchern <sup>c</sup>	(↔)		(↔)	(↔)	(↔)	↔
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: Die Bewertung gilt für Salmeterol in der in den Studien verwendeten Standarddosierung von 100 µg/Tag (In Deutschland erlaubt die Zulassung bei stärkeren Beschwerden auf Anweisung des Arztes eine Dosis von 200 µg/d.)

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

c: Ergebnis aus Studie mit HandiHaler.

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

## Fazit

### Nutzen von Tiotropium

#### *Tiotropium vs. Placebo*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Tiotropium / Formoterol vs. Formoterol*

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

#### *Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason*

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

### Zusatznutzen von Tiotropium

#### *Tiotropium vs. Formoterol*

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

*Tiotropium vs. Indacaterol*

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

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

*Tiotropium vs. Ipratropium*

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

*Tiotropium vs. Salmeterol*

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

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

**Vergleichende Nutzenbewertung der beiden Tiotropiumbromid-Anwendungsformen HandiHaler und Respimat**

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

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

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

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

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