

IQWiG-Berichte – Nr. 148

**Aclidiniumbromid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-13
Version: 1.0
Stand: 21.12.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Acidiniumbromid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-13

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung A12-13 stand nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Wolfram Groß
- Tatjana Janzen
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Mandy Kromp
- Stefan Lhachimi
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Aclidinium, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

Keywords: Aclidinium, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment

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

2.7.2.6.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	38
2.7.2.6.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	38
2.7.2.6.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	39
2.7.2.6.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	39
3	Kosten der Therapie	41
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	41
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	41
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	41
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	43
3.2.1	Behandlungsdauer	43
3.2.2	Verbrauch	43
3.2.3	Kosten.....	43
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	43
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	43
3.2.6	Versorgungsanteile	43
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	43
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	44
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	44
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	44
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	45
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	45
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
6	Literatur	48

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) 56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Studien aus dem Pool des pU mit einer Studienmindestdauer von 24 Wochen	19
Tabelle 3 (entspricht Tabelle 4.3-83 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für den TDI Focal Score aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)	21
Tabelle 4 (entspricht Tabelle 4.3-94 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)	22
Tabelle 5 (entspricht Tabelle 4.3-120 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für die Exazerbationsrate aus RCT für indirekte Vergleiche.....	23
Tabelle 6 (entspricht Tabelle 4.3-130 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für Patienten mit Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbation aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)	25
Tabelle 7 (entspricht Tabelle 4.3-141 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für SGRQ (24 Wochen) - Gesamtwert aus RCT für indirekte Vergleiche.....	26
Tabelle 8 (entspricht Tabelle 4.3-153 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)	28
Tabelle 9 (entspricht Tabelle 4.3-165 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)	29
Tabelle 10 (entspricht Tabelle 4.3-177 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)	30
Tabelle 11 (entspricht Tabelle 4.3-190 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus der RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)	31
Tabelle 12 (entspricht Tabelle 4.3-206 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für Letalität und Gesamt-Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (CFB nach 24 Wochen).....	32
Tabelle 13: Zusammenfassendes Ergebnis der Überprüfung der in die Netzwerk Meta-Analyse einfließenden Ergebnisse in Modul 4 im Vergleich zu den Originalquellen in Modul 5	33
Tabelle 14: Studienendpunkte einzelner Studien, deren Ergebnisse nicht in der Bewertung des pU in Modul 4 berücksichtigt sind.....	34
Tabelle 15: Studienendpunkte mit Diskrepanzen zwischen den Werten in der Ergebnistabelle und der Meta-Analyse der Tiotropiumstudien zur Prüfung auf Heterogenität in Modul 4	35
Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aclidiniumbromid
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BDI	Baseline Dyspnea Index
BVA	Bundesversicherungsamt
CFB	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (change from baseline)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, Forced Expiratory Volume in 1 Second)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICS	inhalative Corticosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat-Population
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl der Patienten
NMA	Netzwerk Meta-Analyse
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
RIS	Research Information System
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnea Index

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acidiniumbromid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen erfüllten (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit), über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Eine Beeinträchtigung der Bewertung resultierte daraus jedoch nicht.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aclidiniumbromid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidiniumbromid (im Folgenden kurz als Aclidinium bezeichnet) gemäß Zulassung für folgende Indikation: bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), um deren Symptome zu lindern.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Das Stufenschema der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist zu berücksichtigen:

- ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid),
- ab Stufe III / IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.

Der pU wählt aus den vorgenannten Wirkstoffen Tiotropiumbromid (im Folgenden kurz als Tiotropium bezeichnet) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus und konkretisiert, das oben genannte Stufenschema insofern zu berücksichtigen, als dass für Patienten mit einem COPD-Schweregrad von Stufe III oder IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr Tiotropium plus inhalative Corticosteroide die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die Vorgehensweise des pU hinsichtlich der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist angemessen. Dementsprechend enthält das Dossier keine Darstellung eines Vergleichs von Aclidinium mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden nur Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten berücksichtigt, da nur solche Studien verlässliche Erkenntnisse zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Aclidinium in der zulassungsgemäßen Dauertherapie beitragen können. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auch Studien kürzerer Dauer eingeschlossen hat.

Die Nutzenbewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse

Der pU führte einen direkten Vergleich und einen indirekten Vergleich zwischen Aclidinium und Tiotropium durch.

Für den direkten Vergleich lag keine relevante Studie für die Beantwortung der Fragestellung vor. Die vom pU vorgelegten Studien waren aufgrund ihrer kurzen Studiendauer von 2 bzw. 6 Wochen nicht geeignet, den Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dauerbehandlung der COPD nachzuweisen.

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium ergab im Dossier einen Studienpool von insgesamt 24 Studien, die Aclidinium (3 Studien) bzw. Tiotropium (21 Studien) mit Placebo verglichen. Von diesen waren 1 Aclidiniumstudie und 13 Tiotropiumstudien für die Bewertung relevant, weil sie eine entsprechende Studiendauer von mindestens 6 Monaten aufwiesen.

Der Abgleich der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Ergebnisse zu diesen Studien mit den jeweiligen Originalquellen ergab, dass ein relevanter Teil der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten zu den entsprechenden Angaben in den angegebenen Originalquellen diskrepanz ist. Zugleich enthält Modul 4 zahlreiche Angaben, die in den Originalquellen nicht auffindbar waren. Im Dossier findet sich weder ein Hinweis darauf, dass diese Zahlen vom pU selbst berechnet wurden, noch finden sich Angaben zur Art der Herleitung. Zu einem großen Teil ließen sich die in Modul 4 angegebenen Zahlen auch nicht offensichtlich aus den Angaben in den Originalquellen herleiten.

Dies führte dazu, dass für mehrere vom pU dargestellte Endpunkte, insbesondere die Endpunkte zum Nutzen, entweder nicht die korrekten Zahlen in die jeweils resultierende Netzwerk Meta-Analyse eingingen oder sich dies nicht überprüfen ließ. Für einen Großteil dieser Endpunkte war das Ergebnis der Netzwerk Meta-Analyse dadurch nicht verwertbar. Darüber hinaus wurden in mehreren Fällen die Ergebnisse von Studien zu verschiedenen Endpunkten nicht in der Bewertung berücksichtigt, obwohl entsprechende Ergebnisse in der Originalquelle verfügbar waren.

Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium auf Basis des in Modul 4 des Dossiers vorgelegten indirekten Vergleichs mit Tiotropium nicht möglich. Insgesamt wird der indirekte Vergleich von Aclidinium und Tiotropium als nicht verwertbar angesehen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Aclidinium wie folgt bewertet:

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppe, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Aclidiniumbromid (im Folgenden kurz als Aclidinium bezeichnet) wurde gemäß Zulassung [3,4] für folgende Indikation durchgeführt: bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), um deren Symptome zu lindern.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

„Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

- ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)
- ab Stufe III / IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.“

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den vorgenannten Wirkstoffen Tiotropiumbromid (im Folgenden kurz „Tiotropium“ bezeichnet) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Darüber hinaus konkretisiert er, das oben genannte Stufenschema folgendermaßen zu berücksichtigen:

- Tiotropium für Patienten der Stufe II und Stufe III / IV mit bis zu 2 Exazerbationen pro Jahr,
- Tiotropium und inhalative Corticosteroide (ICS) für Patienten der Stufe III / IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Die Vorgehensweise des pU hinsichtlich der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint angemessen. Dementsprechend enthält das Dossier keine Darstellung eines Vergleichs von Aclidinium mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika.

Gemäß der Fachinformation von Aclidinium gibt es keine Einschränkung der Patienten hinsichtlich des COPD-Schweregrades [3,4]. Der pU hat Patienten mit leichter COPD (Stufe I) nicht eingeschlossen. Dieses Vorgehen ist unter Berücksichtigung der Empfehlungen in der NVL [5] nachvollziehbar. Der G-BA hat für diese Teilpopulation darüber hinaus keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden nur Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten berücksichtigt, da nur solche Studien verlässliche Erkenntnisse zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Aclidinium in der zulassungsgemäßen Dauertherapie beitragen können (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der als Mindestdauer der Studien 12 Wochen festlegt. Sofern er für den jeweils gesuchten Vergleich keine Studien dieser Dauer identifiziert hat, hat er auch Studien mit einer kürzeren Dauer als 12 Wochen eingeschlossen.

Die Nutzenbewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- bis zum 09.07.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Aclidinium (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zum direkten Vergleich von Aclidinium mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium (letzte Suche am 28.08.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. am 29.08.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zum indirekten Vergleich von Aclidinium mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium (letzte Suche am 05.07.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. am 06.07.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU)
- eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Aclidinium in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 18.10.2012
- eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Tiotropium in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 19.10.2012
- Zudem wurde eine inhaltliche Nachselektion der gesamten Informationsbeschaffung unter Anwendung der für die Fragestellung relevanten Einschlusskriterien durchgeführt, welche insbesondere hinsichtlich der Mindeststudiendauer maßgeblich von denen des pU abwichen (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Die Ergebnisse von Überprüfung und Nachselektion ergaben Abweichungen des vom pU im Dossier dargestellten Studienpools.

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für den direkten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium keine relevante Studie identifiziert. Die vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien waren grundsätzlich für die Bewertung geeignet. Die Aufarbeitung dieses Studienpools im Dossier des pU weist jedoch derart große Mängel auf, dass die Ergebnisse nicht verwertbar sind. Diese Einschätzungen werden im Folgenden getrennt für den direkten und den indirekten Vergleich begründet.

Studienpool direkter Vergleich

Der pU legt für den direkten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium 2 direkt vergleichende randomisierte Studien vor [6,7]. Beide Studien sind jedoch nicht relevant, da sie aufgrund der Studiendauer von 2 bzw. 6 Wochen nicht geeignet sind, die Fragestellung des Zusatznutzens einer bronchodilatatorischen Dauertherapie von Aclidinium im Vergleich

zu Tiotropium zu beantworten (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Für die vorliegende Fragestellung waren nur solche Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten relevant.

Studienpool indirekter Vergleich

Zusätzlich zum direkten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium legt der pU einen indirekten Vergleich vor mit Placebo als Brückenkomparator. Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium ergab im Dossier einen Studienpool von insgesamt 24 Studien, die Aclidinium (3 Studien) bzw. Tiotropium (21 Studien) mit Placebo verglichen. Von diesen waren 1 Aclidiniumstudie und 13 Tiotropiumstudien für die Bewertung relevant, weil sie eine entsprechende Studiendauer von mindestens 6 Monaten aufwiesen.

Im Rahmen einer Dossierbewertung erfolgt ein Abgleich der Angaben, die der pU zu den relevanten Studien in Modul 4 des Dossiers präsentiert, mit den Angaben der den Studien jeweils zugrunde liegenden Originalquellen (Publikation bzw. Studienbericht). Dieser Abgleich ergab, dass ein relevanter Teil der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten zu den entsprechenden Angaben in den angegebenen Originalquellen diskrepant ist.

Zugleich enthält Modul 4 des Dossiers zahlreiche Angaben zu Studienergebnissen aus den relevanten Studien, die auf Basis der Informationen in den Originalquellen nicht nachvollziehbar waren. Im Dossier findet sich weder ein Hinweis darauf, dass diese Zahlen vom pU selbst berechnet wurden, noch finden sich Angaben zur Art der Herleitung. Zu einem großen Teil ließen sich die in Modul 4 angegebenen Zahlen auch nicht offensichtlich aus den Angaben in den Originalquellen herleiten.

Dies führte dazu, dass für mehrere vom pU dargestellte Endpunkte entweder nicht die korrekten Zahlen in die jeweils resultierende Netzwerk Meta-Analyse eingingen oder sich dies nicht überprüfen ließ. Dies betraf fast alle vom pU dargestellten relevanten Endpunkte zum Nutzen. Für einen Großteil dieser Endpunkte war das Ergebnis der Netzwerk Meta-Analyse dadurch nicht verwertbar. Für die Endpunkte zum Schaden (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) gingen hingegen jeweils für alle Studien die korrekten Werte in die Analyse ein. Darüber hinaus wurden in mehreren Fällen die Ergebnisse von Studien zu verschiedenen Endpunkten nicht in der Bewertung berücksichtigt, obwohl entsprechende Ergebnisse in der Originalquelle verfügbar waren. Ein ausführlicher Kommentar zu den Mängeln der Datengrundlage und den Auswirkungen auf die Bewertung findet sich in Abschnitt 2.7.2.3.2.

Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium auf Basis des in Modul 4 des Dossiers vorgelegten indirekten Vergleichs mit Tiotropium nicht möglich. Insgesamt wird der indirekte Vergleich von Aclidinium und Tiotropium als nicht verwertbar angesehen.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung sowie zu Methodik und Ergebnissen der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien (direkter Vergleich) bzw. keine verwertbaren Angaben (indirekter Vergleich) vor. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aclidinium gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus den Ergebnissen zum direkten Vergleich zwischen Aclidinium und der von ihm nach den Vorgaben des G-BA ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium insgesamt einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Aclidinium ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Aufzählung entfällt, da der pU in Modul 4 des Dossiers keine Studiendaten vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Aclidinium gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

„Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen:

- ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)
- ab Stufe III / IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.“

Der pU schließt sich im Grundsatz der Festlegung des G-BA an und wählt aus den vorgenannten Wirkstoffen Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet diese Auswahl mit der „größten therapeutisch-pharmakologischen Vergleichbarkeit“ und der „größeren Bedeutung im Versorgungsalltag“. In Bezug auf das oben genannte Stufenschema konkretisiert er die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgendermaßen:

- Tiotropium für Patienten der Stufe II und Stufe III / IV mit bis zu 2 Exazerbationen pro Jahr
- Tiotropium und ICS für Patienten der Stufe III / IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr

Es wurde davon ausgegangen, dass die zusätzliche Gabe von ICS bei Patienten der Stufe III / IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr im Sinne der NVL sowohl für Aclidinium als auch für Tiotropium gilt.

Vor diesem Hintergrund sind die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium sowie die Konkretisierung im Hinblick auf das Stufenschema der NVL durch den pU angemessen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU nennt als Fragestellung des Dossiers die Untersuchung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für „die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch

obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV nach Nationaler VersorgungsLeitlinie) mit Aclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid“. Daraus ergibt sich, dass der pU die für die Fragestellung relevante Population in seinen Einschlusskriterien auf die Schweregrade II bis IV (Einschlusskriterium E1) beschränkt und somit Patienten mit leichter COPD (Stufe I gemäß NVL) ausschließt. Er begründet diese Einschränkung damit, dass die NVL eine Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren erst ab einer moderaten COPD (Schweregrad Stufe II) empfehle [5]. Die Zulassung benennt als Anwendungsgebiet von Aclidinium „Erwachsene mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“, schränkt also die Population nicht auf einen bestimmten Schweregrad ein [3,4]. Das Vorgehen des pU ist aber trotzdem unter Berücksichtigung der Empfehlungen in der NVL nachvollziehbar. Der G-BA hat für diese Teilpopulation darüber hinaus auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU führt einen direkten und einen indirekten Vergleich von Aclidinium mit Tiotropium durch. Dazu führt er jeweils eine separate Informationsbeschaffung mit jeweils eigenen Ein- und Ausschlusskriterien durch. Diese unterscheiden sich hauptsächlich bezüglich der erwartungsgemäß unterschiedlichen Definition von Intervention und Vergleichstherapie (Einschlusskriterien E2 und E3). Daher wird bei der nachfolgenden Kommentierung ausgewählter Kriterien für den Studieneinschluss nur zwischen dem direkten und indirekten Vergleich differenziert, wenn dies relevant ist.

Unter dem Einschlusskriterium E5 nennt der pU die aus seiner Sicht für die Bewertung relevanten Endpunkte. Alle genannten Endpunkte stuft der pU als patientenrelevant ein. Für 2 der Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) jedoch nicht unmittelbar. Dies gilt für die Endpunkte Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV_1) und Behandlungszufriedenheit. Die Veränderung der FEV_1 wird als Surrogatendpunkt eingestuft, dessen Relevanz in Abschnitt 2.7.2.6.4 diskutiert wird. Die Behandlungszufriedenheit wird mit der Begründung als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen, dass dies ergänzend laut Methodenpapier des IQWiG berücksichtigt werden kann. Die in diesem Punkt für die Dossierbewertung entscheidende AM-NutzenV sieht aber lediglich Endpunkte vor, die sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zuordnen lassen. Der pU ordnet die Behandlungszufriedenheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dies ist nicht gerechtfertigt. Bei den entsprechenden Endpunkten handelte es sich um Erhebungen der Patientenpräferenz in Bezug auf den Inhalator. Ein solcher Fragebogen ist aber nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, die ein multidimensionales Konzept darstellt, das verschiedene Domänen wie die körperliche, geistige und soziale Gesundheit abbilden soll [8].

Unter den vom pU genannten patientenrelevanten Endpunkten fehlt der Endpunkt körperliche Belastbarkeit. Da die geringe körperliche Belastbarkeit von COPD-Patienten über die notwendige körperliche Schonung zu sinkender Lebensqualität und sozialer Isolation führt, ist deren Erhöhung ein zentrales Ziel der COPD-Behandlung [5] und lässt sich durch

entsprechende Belastungstests in Studien messen [9]. Die Nichtbetrachtung dieses Endpunkts durch den pU hatte aber keinen Einfluss auf die Bewertung, da in keiner der eingeschlossenen Aclidiniumstudien ein entsprechendes Instrument eingesetzt wurde und somit keine Ergebnisse zur Belastbarkeit im Vergleich von Aclidinium und Tiotropium verfügbar waren.

Der pU legt als Mindestdauer der Studien 12 Wochen fest, sofern solche Studien verfügbar sind. In dem Fall, dass für den gesuchten Vergleich (direkter oder indirekter Vergleich) keine Studien dieser Dauer gefunden wurden, sollten auch kürzere Studien eingeschlossen werden (Einschlusskriterium E6). Der pU begründet die Festlegung mit dem Verweis auf die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA), die in der Indikation COPD eine Studiendauer von 12 bis 24 Wochen empfiehlt. Die mögliche Abweichung von 12 Wochen Mindestdauer begründet der pU mit möglichen kurzfristigen Behandlungseffekten, insbesondere für den Endpunkt Lungenfunktion. Sowohl Aclidinium als auch Tiotropium ist aber für die Dauertherapie zugelassen [10,11]. Es ist fraglich, ob Studien mit einer Dauer von 12 Wochen oder weniger verlässliche Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens von Aclidinium in der Dauertherapie beitragen können. So lässt laut NVL COPD der kurzfristige Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf einen Langzeiteffekt zu [5]. Die Leitlinie versteht darunter einen Zeitraum von mehr als einem Jahr. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt im entsprechenden Leitlinienentwurf für Arzneimittelstudien zu COPD-Symptomen eine Studiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr [12]. Auch die EMA empfiehlt für den Endpunkt Exazerbationen Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr. Sie hält es zwar, wie vom pU angeführt, für möglich, dass sich Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [13]. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für adäquat erachtet.

Für den indirekten Vergleich fordert der pU unter dem Einschlusskriterium E5 zudem, dass die Endpunkterhebung „zu einem vergleichbaren Zeitpunkt“ erfolgte. Aufgrund der Erhebungszeitpunkte 12 und 24 Wochen in den Aclidiniumstudien hat der pU infolge dieses Kriteriums nur solche Ergebnisse in der Bewertung berücksichtigt, die zum Zeitpunkt 12 bzw. 24 Wochen nach Studienbeginn erhoben wurden. Er lässt dabei eine Abweichung von ± 2 Wochen zu, sodass er für den Zeitpunkt 24 Wochen beispielsweise Ergebnisse zu Endpunkten berücksichtigt, die 22 bis 26 Wochen nach Studienbeginn erhoben wurden. Eine Begründung dafür, nur Ergebnisse in einem relativ engen Zeitraum zu berücksichtigen, findet sich im Dossier nicht.

Dieses Vorgehen ist grundsätzlich zu hinterfragen, da dadurch ggf. ein relevanter Teil der vorhandenen Evidenz in der Bewertung unberücksichtigt bleibt. Insbesondere Ergebnisse aus Studien mit einer längeren Dauer als 26 Wochen fanden fast keine Berücksichtigung, da, abgesehen von wenigen Ausnahmen, keine (Zwischen-)Ergebnisse zu den geforderten, engen

Erhebungszeiträumen vorlagen. Dies betraf 8 der 14 vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten. Eine denkbare Begründung für dieses Vorgehen wäre, dadurch ein möglichst homogenes und konsistentes Netzwerk für den indirekten Vergleich zu erzielen, da die Ergebnisse ggf. am ehesten vergleichbar sind. Dies rechtfertigt jedoch nicht den A-priori-Ausschluss eines Großteils der Evidenz. Das Vorgehen des pU ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass er mit dem indirekten Vergleich über fehlende statistisch signifikante Unterschiede die Gleichwertigkeit von Aclidinium und Tiotropium nachweisen will. Um Gleichwertigkeit zu zeigen, wäre jedoch die Festlegung adäquater Äquivalenzgrenzen notwendig. Durch die fehlende Berücksichtigung von relevanten Studienergebnissen wird die Schätzung im indirekten Vergleich ggf., d. h. im Falle gleichbleibender Varianz zwischen den Studien, unpräziser, sodass es schwerer möglich ist, statistisch signifikante Unterschiede zu zeigen. Zumindest für diejenigen 7 Studien mit einer Dauer von 9 bis 12 Monaten wäre es daher notwendig gewesen, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denjenigen von Studien einer Dauer von 24 Wochen zu überprüfen. Anstatt die Mehrzahl der Ergebnisse dieser Studien aus der Bewertung auszuschließen, wäre ein möglicher Weg gewesen, sie zunächst in die Analyse einzubeziehen. Sollte in der Analyse eine bedeutsame Heterogenität auftreten, könnte die unterschiedliche Studiendauer als möglicher erklärender Faktor berücksichtigt werden. Wäre dies der Fall, wären Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Studien längerer Dauer möglich.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Endpunkte FEV₁ und Behandlungszufriedenheit werden nicht bewertet. Endpunkte zur körperlichen Belastbarkeit werden zusätzlich berücksichtigt.
- Als Mindestdauer der zu bewertenden Studien werden 6 Monate festgelegt.
- Die Verwertbarkeit von Ergebnissen aus Studien zu Tiotropium, die aus längeren Beobachtungszeiträumen als 26 Wochen stammen, ist zu prüfen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Studien bzw. Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Suche zum direkten Vergleich

Studienliste des pU

In der Studienliste des pU finden sich 31 Studien. Davon benennt der pU 2 Studien als relevant für den direkten Vergleich (M/34273/23, M/34273/39). Diese Auswahl entspricht den von ihm gesetzten Kriterien.

Insgesamt ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Acidinium war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Ungeachtet dessen hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Acidinium durchgeführt, mit der eine Publikation identifiziert wurde, die in der Studienliste des pU bereits aufgeführt und vom pU eingeschlossen wurde. Auf eine Überprüfung der nicht geforderten bibliografischen Literaturrecherche wurde deshalb verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchsyntax (bestehend aus der Intervention und der Indikation) durch die zusätzliche AND-Verknüpfung mit der Vergleichsintervention in ClinicalTrials.gov dazu geeignet ist, die relevanten Registereinträge in ausreichender Sensitivität zu identifizieren.

Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal ergab leichte Abweichungen. Eine

vergleichbare Suche durch das Institut erzielte 40 Datensätze zu 30 Studien; der pU hat 38 Treffer dokumentiert, wobei unklar bleibt, ob es sich um Datensätze oder Studien handelt.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Almirall Clinical Trials Register, Forest Laboratories Clinical Trials Register sowie ICTRP Search Portal durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen potenziell relevanten Studien zu Aclidinium identifiziert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Suche zum indirekten Vergleich

Der pU hat zusätzlich eine separate Recherche zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Studienliste des pU

In der Studienliste des pU finden sich 31 Studien. Davon benennt der pU 3 Studien als relevant für den indirekten Vergleich (ACCORD I [14], ATTAIN [15], ACCORD II [16]). Diese Auswahl entspricht den von ihm gesetzten Kriterien.

Insgesamt ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU bei den Recherchen in MEDLINE und EMBASE keine validierten Studienfilter verwendet. Weiterhin wurde die Suchstrategie vom pU nicht datenbankspezifisch angepasst. So wird in MEDLINE nach den Schlagwörtern „tiotropium bromide“ und „aclidinium bromide“ gesucht, obwohl es diese Schlagwörter in MEDLINE nicht gibt. Somit werden die verwendeten Wirkstoffe nur in Titeln und Abstracts gesucht. Hier wäre eine zusätzliche Suche im Feld „Name of Substance“ notwendig gewesen. Weiterhin werden die Freitextbegriffe vom pU nicht trunkiert.

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche ergab die Prüfung Inkonsistenzen. Die Summe der Gesamttreffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials ergibt 1250 Referenzen (Modul 4, Anhang 4-A). Die vom pU im Flussdiagramm dargestellte sowie in der RIS-Datei enthaltene Gesamttrefferzahl beträgt 965.

Die zeitliche Einschränkung auf Referenzen ab 1989 wurde im Abschnitt 4.2.3.2 in Modul 4 des Dossiers nicht dokumentiert.

Studienregister

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal ergab erhebliche Abweichungen für die Suche nach Tiotropium sowie Aclidinium. So ergab eine eigene Suche des Instituts mit der Suchsyntax des pU nach z. B. Tiotropium 196 Datensätze zu 141 Studien, während der pU nur 77 Treffer dokumentiert hat.

Diese Differenz ist nicht dadurch zu erklären, dass die eigene Recherche 16 Wochen nach derjenigen des pU durchgeführt wurde, da eine Einschränkung nach neuregistrierten Studien auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 06.07.2012 bis 09.10.2012 nur 2 neue Einträge ergab.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde zunächst ein Abgleich mit den Ergebnissen des IQWiG-Abschlussberichts zu Tiotropium [17] durchgeführt. Darauf aufbauend erfolgte ab dem letzten Suchdatum des IQWiG-Abschlussberichts eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Novartis Clinical Trial Results Database, GSK Clinical Study Register, Studienregister der Firma Boehringer Ingelheim sowie ICTRP Search Portal. Weiterhin wurde mittels der Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Bool'sche Suche sowie „related citations“-Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft. Es ergaben sich mehrere Abweichungen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung des pU.

Inhaltliche Kritikpunkte an der Studienselektion und deren Folgen werden im Abschnitt 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2 adressiert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.6, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU legt Studien für einen direkten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium sowie einen indirekten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium über den Brückenkompator Placebo vor. Im Folgenden werden die entsprechenden Studienpools getrennt kommentiert.

Direkter Vergleich

Der pU schließt für den direkten Vergleich von Aclidinium mit Tiotropium 2 randomisierte kontrollierte Studien ein. Diese Studien hatten eine Dauer von 15 Tagen (M/34273/23 [7]) bzw. 6 Wochen (M/34273/39 [6]). Die Überprüfung der Recherche des pU ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, erlauben die beiden Studien aufgrund ihrer kurzen Dauer nicht mit ausreichender Sicherheit eine Aussage zum Nutzen und Zusatznutzen

der beiden Komparatoren in der Dauertherapie der COPD. Die 2 Studien entsprechen daher nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Für den direkten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium liegen keine relevanten Studien vor.

Indirekter Vergleich

Zusätzlich zum direkten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium legt der pU einen indirekten Vergleich vor mit Placebo als Brückenkomparator. Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich ergab im Dossier einen Studienpool von insgesamt 24 Studien, die Aclidinium (3 Studien) oder Tiotropium (21 Studien) mit Placebo verglichen. Darunter waren gemäß den Einschlusskriterien des pU auch die folgenden 10 Studien, die eine Studiendauer von unter 24 Wochen aufwiesen: ACCORD I [14], ACCORD II [16], Safe Portugal [18], SPRUCE [19], Verkindre 2006 [20], Covelli 2005 [21], Casaburi 2000 [22], Voshaar 2008 [23], Beeh 2006 [24] und Johansson 2008 [25]. Aufgrund der Zulassung von Aclidinium als Dauertherapie bei COPD-Patienten sind Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen für die Fragestellung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich daher ausschließlich auf den Pool der Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die für die Fragestellung relevanten Studien.

Tabelle 2: Studien aus dem Pool des pU mit einer Studienmindestdauer von 24 Wochen

Studie	Studiendauer	Interventionen	Zugrundeliegendes Originaldokument
ATTAIN	24 Wochen	Aclidinium vs. Placebo	Studienbericht Almirall [15]
Bateman 2010a	48 Wochen	Tiotropium vs. Placebo	Bateman 2010a [26]
Bateman 2010b	48 Wochen		Bateman 2010b [27]
Brusasco 2003	24 Wochen		Brusasco 2003 [28]
Casaburi 2002	1 Jahr		Casaburi 2002 [29]
Donohue 2002	24 Wochen		Donohue 2002 [30]
INHANCE	26 Wochen		Donohue 2010 [31]
MISTRAL	48 Wochen		Dusser 2006 [32]
Niewoehner 2005	6 Monate		Niewoehner 2005 [33] Rice 2008 [34]
Powrie 2007	1 Jahr		Powrie 2007 [35]
SAFE	48 Wochen		Chan 2007 [36]
TIPHON	9 Monate		Tonnel 2008 [37]
UPLIFT	4 Jahre		Tashkin 2008 [38] Troosters 2010 [39] Decramer 2009 [40] Tashkin 2010a [41] Tashkin 2012 [42] Tashkin 2010b [43]
Vogelmeier 2008	24 Wochen		Vogelmeier 2008 [44]

Im Rahmen der Dossierbewertung erfolgte ein Abgleich der für die Fragestellung relevanten Ergebnisse, die der pU zu den in Tabelle 2 dargestellten Studien in Modul 4 des Dossiers präsentiert hat, mit den den Studien jeweils zugrunde liegenden Originalquellen (Publikation bzw. Studienbericht). Dieser Abgleich ergab, dass ein relevanter Teil der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten zu den entsprechenden Angaben in den angegebenen Quellen in Modul 5 diskrepant ist. Dabei ließen sich 2 Arten von Diskrepanzen differenzieren: Einerseits wurden in Modul 4 des Dossiers Ergebnisse dargestellt, die mit dem entsprechenden Wert in der Quelle nicht identisch sind, andererseits solche, für die sich kein entsprechender Wert in der Quelle findet. Für Letztere fanden sich im Dossier weder Hinweise darauf, ob diese vom pU selbst berechnet wurden, noch Informationen dazu, auf welche Weise diese Werte hergeleitet wurden. In Tabelle 3 bis Tabelle 12 ist der Umfang der diskrepanten Angaben verdeutlicht. Dargestellt sind jeweils die Inhalte der Ergebnistabellen zum indirekten Vergleich aus Modul 4 des Dossiers zu den vom pU herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten. Die Tabellenbeschriftungen, Spaltenüberschriften und die Benennung der Studien bzw. Behandlungsarme sowie die angegebenen Zahlenwerte wurden unverändert übernommen. Die Tabellen wurden lediglich um folgende Informationen ergänzt:

- Keine Markierung: Der Wert ist identisch mit dem entsprechenden Wert in den angegebenen Quelldokumenten in Modul 5.
- Markierung **grau hinterlegt**: Der Wert stimmt nicht mit dem entsprechenden Wert in den angegebenen Quelldokumenten in Modul 5 überein.
- Markierung in *kursivem Format*: Die angegebenen Quelldokumente in Modul 5 enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich im Dossier auch keine Angaben darüber, ob der angegebene Wert auf einer eigenen Berechnung des pU beruht und auf welche Weise der pU die Berechnung vorgenommen hat.
- Markierung in **Fettdruck**: Der Wert fließt in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse ein, ist also unmittelbar relevant für den resultierenden Behandlungseffekt von Aclidinium im Vergleich zu Tiotropium.
- Fußnoten: Diese dienen der Darstellung von Kommentaren zur Tabelle. Da die Werte zur Studie ATTAIN mit dem nicht öffentlich zugänglichen Studienbericht abgeglichen wurden, finden sich im Falle grau markierter Angaben die korrekten Werte aus dem Studienbericht in entsprechenden Fußnoten.
- Tabellenfußzeile: Diese Zeile enthält die Erklärungen zu den Markierungen, Fußnoten und verwendeten Abkürzungen.
- Zusätzliche Tabellenspalte „Korrekturwert in NMA“: Diese Spalte enthält die Einschätzung, ob jeweils der unter Abgleich mit dem jeweiligen Quelldokument korrekte Wert in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingeflossen ist.

Die eingefügte Spalte „Korrekturwert in NMA“ dient der Dokumentation einer weitergehenden Überprüfung der fett markierten Zahlen, da diese direkt in die Netzwerk Meta-Analyse des pU für den jeweiligen Endpunkt eingingen. In dieser Spalte wurde ein „Ja“ eingetragen, wenn der in Modul 4 angegebene Wert in Einklang mit den Angaben in der Originalquelle steht, d. h. entweder mit diesem identisch oder – falls kein entsprechender Wert vorhanden ist – offensichtlich aus den verfügbaren Angaben herzuleiten ist. Ein „Nein“ wurde eingetragen, wenn ein Wert in die Netzwerk Meta-Analyse einfließt, der zum entsprechenden Wert in der Originalquelle diskrepant ist oder nur aus einem diskrepanten Wert hergeleitet worden sein kann. Falls kein entsprechender Wert in der Quelle vorhanden und der angegebene Wert nicht offensichtlich aus den vorhandenen Angaben herzuleiten ist, wurde „Unklar“ eingetragen.

Tabelle 3 (entspricht Tabelle 4.3-83 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für den TDI Focal Score aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten (ITT)	Baseline	Veränderung		Korrekt Wert in NMA ^a
			N	BDI Mittelwert (SD)	
ATTAIN					
Acidiniumbromid	269 ^b	6,7 (2,1)	1,94 (3,4)	1,00 (0,29) [0,43;1,57] p = 0,001	Ja
Placebo	273 ^c	6,7 (2,0)	0,94 (3,5)		
Brusasco 2003					
Tiotropiumbromid 18 µg	386	(-)	(-)	1,10 (0,30) [0,51; 1,69] p < 0,001	Ja
Placebo	362	(-)	(-)		
Casaburi 2002					
Tiotropiumbromid 18 µg	507	(-)	0,95	0,84 (0,17) [0,50; 1,18] p < 0,001	Unklar ^d
Placebo	332	(-)	0,11		
Donohue 2002					
Tiotropiumbromid 18 µg	209	(-)	0,38	1,02 (0,40) [0,23; 1,81] p = 0,011	Ja
Placebo	201	(-)	-0,63		
Donohue 2010					
Tiotropiumbromid 18 µg	415	(-)	2,23	0,87 (0,23) [0,42; 1,32] p < 0,001	Ja
Placebo	418	(-)	1,38		
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; grau hinterlegt: Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>b: korrekter Wert aus Studienbericht: 262</p> <p>c: korrekter Wert aus Studienbericht: 257</p> <p>d: Quelle / Berechnung des SE auf Basis der vorliegenden Daten nicht nachvollziehbar</p> <p>BDI: Baseline Dyspnea Index, ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, TDI: Transition Dyspnea Index</p>					

Tabelle 4 (entspricht Tabelle 4.3-94 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten (ITT)	Follow-up	Veränderung	Korrekt Wert in NMA ^a
	N	N Responder (%)	Gruppendifferenz (SE) [KI] p-Wert	
ATTAIN				
AB	269^b	149 (56,9 %)	1,66 (0,17)	Nein
Placebo	273^c	117 (45,5 %)	[1,17; 2,32] p = 0,003 ^d	
Brusasco 2003				
Tiotropiumbromid 18 µg	386	173 (44,8 %)	1,78 (0,15) <i>[1,33; 2,39] p < 0,001</i>	Nein
Placebo	362	119 (32,9 %)		
Donohue 2002				
Tiotropiumbromid 18 µg	209	88 (42,1 %)	2,08 (0,21) <i>[1,37; 3,17] p = 0,001</i>	Nein
Placebo	201	52 (25,9 %)		
Donohue 2010				
Tiotropiumbromid 18 µg	415	179 (43,1 %)	1,56 (0,16) <i>[1,13; 2,14] p = 0,006</i>	Nein
Placebo	418	145 (34,7 %)		
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; grau hinterlegt: Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>b: korrekter Wert aus Studienbericht: 262</p> <p>c: korrekter Wert aus Studienbericht: 257</p> <p>d: korrekter Wert aus Studienbericht: 1,68 (0,30) [1,18; 2,40] p = 0,004</p> <p>AB: Acidiniumbromid, ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, Responder: Patienten mit einer Reduzierung des TDI-Wertes von mindestens einer Einheit im Vergleich zum Ausgangswert, SE: Standardfehler, TDI: Transition Dyspnea Index</p>				

Tabelle 5 (entspricht Tabelle 4.3-120 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für die Exazerbationsrate aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Studienarm	Patienten (N in ITT)	Anzahl Personen- jahre	Anzahl Exazer- bationen	Rate	Rate ratio (SE) [KI] p-Wert	Korrekt Wert in NMA ^a
ATTAIN						
Aclidiniumbromid	269	130	52 ^b	0,40	0,64 ^d (0,12)	Nein
Placebo	273	126	79 ^c	0,60	[0,45; 0,91] ^e p = 0,020	
Bateman 2010a						
Tiotropiumbromid 5 µg	670	618	575	0,91	0,49 (0,05) [0,44; 0,54] p < 0,001	Nein
Placebo	653	603	1152	1,91		
Bateman 2010b						
Tiotropiumbromid 5 µg	1989	1672	1154	0,69	0,79 (0,04) [0,73; 0,86] p < 0,001	Unklar ^f
Placebo	2002	1659	1443	0,87		
Brusasco 2003						
Tiotropiumbromid 18 µg	386	186	198	1,06	0,71 (0,10) [0,59; 0,86] p < 0,001	Nein
Placebo	362	174	260	1,49		
Casaburi 2002						
Tiotropiumbromid 18 µg	507	537	408	0,76	0,80 (0,08) [0,69; 0,92] p = 0,003	Unklar ^f
Placebo	332	344	327	0,95		
INHANCE (Donohue 2010)						
Tiotropiumbromid 18 µg	415	180	95	0,53	0,74 (0,08) [0,56; 0,97] p = 0,028	Unklar ^f
Placebo	418	165	118	0,72		
MISTRAL (Dusser 2006)						
Tiotropiumbromid 18 µg	500	437	686	1,57	0,65 (0,05) [0,59; 0,72] p < 0,001	Unklar ^f
Placebo	510	442	1065	2,41		
Niewoehner 2005						
Tiotropiumbromid 18 µg	914	416	354	0,85	0,81 (0,08) [0,70; 0,94] p = 0,004	Unklar ^f
Placebo	915	380	399	1,05		
Powrie 2007						
Tiotropiumbromid 18 µg	69	59	68	1,15	0,47 (0,15) [0,35; 0,63] p < 0,001	Nein
Placebo	73	63	154	2,44		

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (entspricht Tabelle 4.3-120 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für die Exazerbationsrate aus RCT für indirekte Vergleiche (Fortsetzung)

Studie Studienarm	Patienten (N in ITT)	Anzahl Personen- jahre	Anzahl Exazer- bationen	Rate	Rate ratio (SE) [KI] p-Wert	Korrekt Wert in NMA ^a
TIPHON (Tonnel 2008)						
Tiotropiumbromid 18 µg	247	185	194	1,05	<i>0,57 (0,09)</i> <i>[0,48; 0,69] p < 0,001</i>	Unklar ^f
Placebo	245	188	344	1,83		
UPLIFT (Tashkin 2010)						
Tiotropiumbromid 18 µg	2987	9784	7116	0,73	0,86 (0,01) [0,83; 0,88] p < 0,001	Unklar ^f
Placebo	3006	9308	7912	0,85		
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; grau hinterlegt: Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>b: korrekter Wert aus Studienbericht: 41</p> <p>c: korrekter Wert aus Studienbericht: 60</p> <p>d: korrekter Wert aus Studienbericht: 0,67</p> <p>e: korrekter Wert aus Studienbericht: [0,48; 0,94]</p> <p>f: Quelle / Berechnung der Anzahl der Personenjahre auf Basis der vorliegenden Daten nicht nachvollziehbar</p> <p>ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler</p>						

Tabelle 6 (entspricht Tabelle 4.3-130 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für Patienten mit Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbation aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten (ITT)	Follow-up	Veränderung	Korrekturwert in NMA ^a
	N	N (%)	Gruppendifferenz (SE) [KI] p-Wert	
ATTAIN				
Acclidiniumbromid	269	2 (0,7 %)	<i>0,20 (0,78)</i>	Ja
Placebo	273	10 (3,7 %)	<i>[0,04; 0,91] p = 0,04</i>	
Vogelmeier 2008				
Tiotropiumbromid 18 µg	221	5 (2,3 %)	<i>1,59 (0,73)</i>	Ja
Placebo	209	3 (1,44 %)	<i>[0,38; 6,74] p = 0,53</i>	
Niewoehner 2005				
Tiotropiumbromid 18 µg	914	64 (7,0 %)	<i>0,72 (0,17)</i>	Ja
Placebo	915	87 (9,5 %)	<i>[0,51; 1,00] p = 0,06</i>	
Brusasco 2003				
Tiotropiumbromid 18 µg	386	12 (3,1 %)	<i>0,61 (0,38)</i>	Ja ^b
Placebo	362	18 (5,0 %)	<i>[0,29; 1,29] p = 0,19</i>	
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; grau hinterlegt: Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>b: In der Publikation fanden sich folgende Angaben zur Prozentzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbationen: Tiotropium 3 % vs. Placebo 5 %. Die Berechnung der Anzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalten auf Basis dieser Angaben führt zu den gleichen Patientenzahlen wie in den Angaben des pU. Aus diesem Grund gingen die korrekten Zahlen in die Netzwerk Meta-Analyse ein.</p> <p>ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler</p>				

Tabelle 7 (entspricht Tabelle 4.3-141 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für SGRQ (24 Wochen) - Gesamtwert aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Studienarm	Pati- enten (ITT)	Baseline	Follow-up	Veränderung		Korrekt er Wert in NMA ^a
		N	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	CFB (SD)	
ATTAIN						
Acidiniumbromid	269	47,4 (18,4) ^c	40,4 (18,1)	-7,41 ^e (13,4)	-4,29 (1,08) [-6,42; -2,16] p < 0,001	Ja
Placebo	273 ^b	44,9 (16,7) ^d	42,8 (17,3)	-2,79 ^f (13,5)		
Bateman 2010b						
Tiotropiumbromid 5 µg	1989	(-)	(-)	-4,8 (-)	-2,20 (0,46) [-1,30; -3,10] p < 0,001	Ja ^g
Placebo	2002	(-)	(-)	-2,6 (-)		
Brusasco 2003						
Tiotropiumbromid 18 µg	386	(-)	(-)	4,2 (13,8)	-2,70 (1,0) [-4,64; -0,76] p = 0,006	Ja
Placebo	362	(-)	(-)	1,5 (13,3)		
Casaburi 2002						
Tiotropiumbromid 18 µg	507	(-)	(-)	-3,53 (-)	-3,08 (0,93) [-4,94; -1,22] p = 0,001	Unklar ^h
Placebo	332	(-)	(-)	-0,45 (-)		
Donohue 2002						
Tiotropiumbromid 18 µg	209	45,4 (-)	(-)	-5,14 (-)	-2,71 (1,6) [-5,39; -0,03] p = 0,05 ⁱ	Unklar ^h
Placebo	201	45,4 (-)	(-)	-2,43 (-)		
INHANCE (Donohue 2010)						
Tiotropiumbromid 18 µg	415	(-)	39,40 (-)	(-)	-1,0 (0,9) [-2,8; 0,8] p = 0,276	Ja
Placebo	418	(-)	40,40 (16,2)	(-)		
TIPHON (Tonnel 2008)						
Tiotropiumbromid 18 µg	247	45,8 (17,7)	(-)	-7,77 (6,8)	-3,51 (1,3) [-6,02; -1,0] p = 0,006	Ja
Placebo	245	48,9 (18,4)	(-)	-4,26 (7,1)		
UPLIFT (Tashkin 2008)						
Tiotropiumbromid 18 µg	2987	45,7 (17,0)	42,22 (10,9)	(-)	-2,86 (0,4) [-3,68; -2,03] p < 0,0001	Unklar ^h
Placebo	3006	46,0 (17,2)	39,37 (8,2)	(-)		

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (entspricht Tabelle 4.3-141 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für SGRQ (24 Wochen) - Gesamtwert aus RCT für indirekte Vergleiche (Fortsetzung)

Studie Studienarm	Pati- enten (ITT)	Baseline	Follow-up	Veränderung		Korrekt er Wert in NMA ^a
		N	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	CFB (SD)	
Vogelmeier 2008						
Tiotropiumbromid 18 µg	221	(-)	(-)	(-)	-2,09 (1,2)	Unklar ^h
Placebo	209	(-)	(-)	(-)	<i>[-4,58; 0,40]</i> p = 0,100	
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; grau hinterlegt: Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>b: korrekter Wert aus Studienbericht: 271</p> <p>c: korrekter Wert aus Studienbericht: 47,6 (17,7)</p> <p>d: korrekter Wert aus Studienbericht: 45,1 (15,8)</p> <p>e: korrekter Wert aus Studienbericht: -6,92</p> <p>f: korrekter Wert aus Studienbericht: -2,63</p> <p>g: In der Publikation fanden sich folgende Angaben zum Konfidenzintervall der SGRQ-Gruppendifferenz: [-3,1; -1,3], d. h., die Grenzen wurden bei der Darstellung in dieser Tabelle vertauscht. Der angegebene SE der Gruppendifferenz lässt sich aber aus den Angaben zum Konfidenzintervall in der Publikation herleiten. Aus diesem Grund gingen die korrekten Zahlen in die Netzwerk Meta-Analyse ein.</p> <p>h: Quelle / Berechnung des SE auf Basis der vorliegenden Daten nicht nachvollziehbar</p> <p>i: Angabe laut Publikation: p < 0,05.</p> <p>CFB: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 8 (entspricht Tabelle 4.3-153 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten	Follow-up	Veränderung	Korrekt Wert in NMA ^a
	N	N Responder (%)	Gruppendifferenz (SE) [KI] p-Wert	
ATTAIN				
Aclidiniumbromid	269	154 (57,3 %) ^c	1,93 (0,17)	Nein
Placebo	273 ^b	112 (41,0 %) ^d	[1,37;2,71] p < 0,001 ^e	
Bateman 2010b				
Tiotropiumbromid 5 µg	1989	1012 (50,9 %)	1,43 (0,06)	Nein
Placebo	2002	841 (42 %)	[1,26; 1,62] p < 0,001	
Brusasco 2003				
Tiotropiumbromid 18 µg	386	197 (51,0 %)	1,49 (0,14)	Nein
Placebo	362	157 (43,4 %)	[1,12; 1,97] p = 0,006	
Donohue 2002				
Tiotropiumbromid 18 µg	209	107 (51 %)	1,46 (0,20)	Nein
Placebo	201	84 (42 %)	[0,99; 2,16] p = 0,057	
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; grau hinterlegt: Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>b: korrekter Wert aus Studienbericht: 271</p> <p>c: korrekter Wert aus Studienbericht: 146 (54,3)</p> <p>d: korrekter Wert aus Studienbericht: 107 (39,5)</p> <p>e: korrekter Wert aus Studienbericht: 1,77 (0,32) [1,25; 2,52] p = 0,001</p> <p>ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, Responder: Patienten mit einer Reduzierung des SGRQ-Gesamtwerts von mindestens 4 Einheiten im Vergleich zum Ausgangswert, SE: Standardfehler, SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire</p>				

Tabelle 9 (entspricht Tabelle 4.3-165 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten (ITT)	Follow-up	Veränderung	Korrekt Wert in NMA ^a
	N	N (%)	Odds Ratio (SE) [KI] p-Wert	
ATTAIN				
Aclidiniumbromid	269	144 (53,5 %)	<i>0,86 (0,17)</i>	Ja
Placebo	273	156 (57,1 %)	<i>[0,62; 1,21] p = 0,40</i>	
Vogelmeier 2008				
Tiotropiumbromid 18 µg	221	79 (35,7 %)	<i>0,86 (0,20)</i>	Ja
Placebo	209	82 (39,2 %)	<i>[0,58; 1,27] p = 0,451</i>	
INHANCE				
Tiotropiumbromid 18 µg	415	279 (67,2 %)	<i>1,17 (0,15)</i>	Ja
Placebo	418	266 (63,6 %)	<i>[0,88; 1,56] p = 0,282</i>	
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU. a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet. ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler</p>				

Tabelle 10 (entspricht Tabelle 4.3-177 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten (ITT)	Follow-up	Veränderung	Korrekt Wert in NMA ^a
	N	N (%)	Odds Ratio (SE) [KI] p-Wert	
ATTAIN				
Aclidiniumbromid	269	14 (5,2 %)	<i>0,94 (0,38)</i>	Ja
Placebo	273	15 (5,5 %)	<i>[0,45; 2,00] p = 0,88</i>	
Niewoehner 2005				
Tiotropiumbromid 18 µg	914	162 (17,7 %)	<i>1,05 (0,12)</i>	Ja
Placebo	915	156 (17,0 %)	<i>[0,82; 1,33]</i>	
INHANCE				
Tiotropiumbromid 18 µg	415	34 (8,2 %)	<i>0,98 (0,25)</i>	Ja
Placebo	418	35 (8,4 %)	<i>[0,60; 1,60] p = 0,936</i>	
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU.</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler</p>				

Tabelle 11 (entspricht Tabelle 4.3-190 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus der RCT für indirekte Vergleiche (24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten (ITT)	Follow-up	Veränderung	Korrekt Wert in NMA ^a
	N	N (%)	Odds Ratio (SE) [KI] p-Wert	
ATTAIN				
Aclidiniumbromid	269	8 (3,0 %)	<i>0,73 (0,47)</i>	Ja
Placebo	273	11 (4,0 %)	<i>[0,29; 1,84] p = 0,51</i>	
Vogelmeier 2008				
Tiotropiumbromid 18 µg	221	13 (5,9 %)	<i>1,57 (0,46)</i>	Ja
Placebo	209	8 (3,8 %)	<i>[0,64; 3,87] p = 0,326</i>	
INHANCE				
Tiotropiumbromid 18 µg	415	17 (4,1 %)	<i>0,35 (0,29)</i>	Ja
Placebo	418	45 (10,8 %)	<i>[0,20; 0,63] p < 0,001</i>	
Donohue 2002				
Tiotropiumbromid 18 µg	209	12 (5,7 %)	<i>0,25 (0,35)</i>	Ja
Placebo	201	39 (19,4 %)	<i>[0,13; 0,50]</i>	
<p>Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; <i>kursiv:</i> Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; grau hinterlegt: Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten</p> <p>a: Es wurden in der vom pU durchgeführten Netzwerk Meta-Analyse die korrekten Werte (dem Quelldokument korrekt entnommen oder nachvollziehbar berechnet) verwendet.</p> <p>ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler</p>				

Tabelle 12 (entspricht Tabelle 4.3-206 aus Modul 4 des Dossiers): Ergebnisse für Letalität und Gesamt-Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (CFB nach 24 Wochen)

Studie Studienarm	Patienten (ITT)	Follow-up	Veränderung	Relevanter Wert korrekt in Modul 4
	N	N (%)	Odds Ratio (SE) [KI] p-Wert	
ATTAIN				
Aclidiniumbromid	269	1 (0,37 %)	–	Nein
Placebo	273	0^b		
INHANCE				
Tiotropiumbromid 18 µg	415	2 (0,48 %)	–	Ja
Placebo	418	0 (0 %)		
Vogelmeier 2008				
Tiotropiumbromid 18 µg	221	0 (0 %)	–	Ja
Placebo	209	1 (0 %)		

Fett: in die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse eingehende Werte; *kursiv:* Die Quelldokumente enthalten keinen entsprechenden Wert. Es finden sich auch keine Angaben zur Art der Herleitung durch den pU; **grau hinterlegt:** Angabe entspricht nicht dem Wert in den Quelldokumenten

a: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden die Ergebnisse der Studien nicht zusammengefasst, sondern lediglich ohne Bewertung dargestellt.

b: korrekter Wert aus Studienbericht: 1

CFB: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler

Aus den zusätzlichen Informationen in Tabelle 3 bis Tabelle 12 ist ersichtlich, dass insgesamt die Qualität der in Modul 4 des Dossiers dargestellten Daten mangelhaft ist. Für den überwiegenden Teil der Endpunkte und dort auch für nahezu jede Studie findet sich zumindest ein Wert, der diskrepant mit dem Wert aus dem jeweiligen Quelldokument ist. Eine Ausnahme bilden die beiden Endpunkte unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Darüber hinaus ist für einen großen Anteil eine Reihe von Werten unklar, auf welche Weise der pU sie hergeleitet hat. An keiner Stelle des Dossiers findet sich eine entsprechende Erläuterung. Dies wäre hier aber notwendig gewesen, da insbesondere für die Endpunkte Exazerbationsrate sowie SGRQ-Gesamtscore für einen großen Teil der Studien unklar ist, ob die richtigen Werte in die Netzwerk Meta-Analyse eingegangen sind.

In Tabelle 3 bis Tabelle 12 wurde zunächst pro Studie eine Einschätzung vorgenommen, ob die richtigen Werte in die Netzwerk Meta-Analyse eingingen. Dies lässt jedoch keine abschließende Aussage zur Verwertbarkeit der Ergebnisse der resultierenden Netzwerk Meta-Analyse insgesamt zu. Die folgende Tabelle 13 stellt daher zusammenfassend pro Endpunkt die Zahl der Studien dar, bei denen nicht die korrekten Werte in die Netzwerk Meta-Analyse

des pU eingeflossen sind (entspricht der Bewertung „Nein“), bzw. der Studien, bei denen unklar ist, ob die korrekten Werte in die Netzwerk Meta-Analyse des pU eingeflossen sind (entspricht der Bewertung „Unklar“). Darüber hinaus erfolgt eine zusammenfassende Einschätzung darüber, ob die in Modul 4 des Dossiers dargestellten Ergebnisse der Netzwerk Meta-Analyse zu dem jeweiligen Endpunkt auf Basis der in Modul 4 verfügbaren Ergebnisse insgesamt verwertbar waren oder nicht.

Tabelle 13: Zusammenfassendes Ergebnis der Überprüfung der in die Netzwerk Meta-Analyse einfließenden Ergebnisse in Modul 4 im Vergleich zu den Originalquellen in Modul 5

Endpunkt	Anzahl Studien mit korrekten Werten in NMA	Anzahl Studien mit Werten unklarer Herkunft in NMA	Anzahl Studien mit nicht korrekten Werten in NMA	Ergebnis der NMA auf Basis der Daten in Modul 4 verwertbar
TDI Focal Score Gruppendifferenz	4	1	0	Ja ^a
TDI-Responder	0	0	4	Nein
Exazerbationsrate	0	7	4	Nein
Patienten mit Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbation	4	0	0	Ja
SGRQ-Gesamtscore Gruppendifferenz	5	4	0	Nein
SGRQ-Responder	0	0	4	Nein
Unerwünschte Ereignisse	3	0	0	Ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3	0	0	Ja
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4	0	0	Ja
Mortalität	2 ^b	0 ^b	1 ^b	Nein ^{b, c}
<p>a: verwertbar mit verringerter Sicherheit der Aussage b: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden die Ergebnisse der Studien nicht zusammengefasst, sondern lediglich ohne Bewertung dargestellt. c: Da der Wert der Placebogruppe einer der 3 dargestellten Studien nicht dem Wert im Quelldokument entspricht, sind die Daten in Modul 4 zu diesem Endpunkt nicht verwertbar. NMA: Netzwerk Meta-Analyse, SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, TDI: Transition Dyspnea Index</p>				

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich ist, muss hinsichtlich des Anteils diskrepanter Daten bzw. von Daten unklarer Herkunft zwischen Endpunkten zum Nutzen und Schaden unterschieden werden. Während für die Endpunkte zum Schaden (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) jeweils für alle Studien die korrekten Werte in die Netzwerk Meta-Analyse eingingen, zeigt sich für die Endpunkte zum Nutzen ein anderes Bild. In fast alle vom pU

dargestellten Nutzenendpunkte, bei denen ein indirekter Vergleich von Aclidinium und Tiotropium möglich war, flossen – zumeist in größerem Umfang – nicht die korrekten Daten in die Netzwerk Meta-Analyse ein bzw. es war unklar, ob die korrekten Werte in die Netzwerk Meta-Analyse einfließen. Für insgesamt 5 der 10 Endpunkte sind daher das Ergebnis der Netzwerk Meta-Analyse bzw. die dafür relevanten Daten nicht verwertbar, erlauben also keine für die Nutzenbewertung relevante Aussage. Insgesamt ist aufgrund dieser Mängel keine umfassende Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium im Vergleich zu Tiotropium auf Basis des in Modul 4 vorgelegten indirekten Vergleichs möglich.

Hinzu kommt, dass der pU in insgesamt 7 Fällen verfügbare Ergebnisse nicht berücksichtigt hat, obwohl sie entsprechend seiner Methodik für die Bewertung relevant gewesen wären. Die betreffenden Studien und Endpunkte sind in Tabelle 14 dargestellt. Der pU hat nur solche Ergebnisse als relevant erachtet, die zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn erhoben wurden (dieser Aspekt ist in Abschnitt 2.7.2.1 kommentiert). Für die in Tabelle 14 genannten Endpunkte lagen jeweils Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt vor. Dies hat zur Folge, dass die vom pU in Modul 4 des Dossiers vorgelegte Datengrundlage für diese Endpunkte nicht vollständig war.

Tabelle 14: Studienendpunkte einzelner Studien, deren Ergebnisse nicht in der Bewertung des pU in Modul 4 berücksichtigt sind

Studie	in Modul 4 nicht ausgewerteter Endpunkt
Brusco 2003	Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
	Mortalität
Donohue 2002	Mortalität
INHANCE	SGRQ-Responder
Niewoehner 2005	Mortalität
SAFE	Exazerbationsrate
TIPHON	SGRQ-Responder
SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire	

Neben den oben beschriebenen Diskrepanzen zwischen den Ergebnistabellen in Modul 4 des Dossiers und den zugrunde liegenden Quelldokumenten finden sich Diskrepanzen auch innerhalb von Modul 4 des Dossiers (Tabelle 15). In 4 Fällen stimmten die Angaben in den Ergebnistabellen nicht mit den Angaben in den paarweisen Meta-Analysen zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo überein. Wie es zu diesen Diskrepanzen kam, geht aus dem Dossier nicht hervor. Darüber hinaus ist unklar, welcher Wert letztlich jeweils in die Netzwerk Meta-Analyse einging. Auch dies unterstreicht die insgesamt mangelhafte Datengrundlage in Modul 4 des Dossiers für den indirekten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium.

Tabelle 15: Studienendpunkte mit Diskrepanzen zwischen den Werten in der Ergebnistabelle und der Meta-Analyse der Tiotropiumstudien zur Prüfung auf Heterogenität in Modul 4

Studie	Endpunkt	Wert in Ergebnistabelle in Modul 4	Wert in Meta-Analyse
Brusasco 2003	TDI-Responder	Gruppendifferenz [KI]: 1,78 [1,33; 2,39]	OR [KI]: 1,66 [1,23; 2,23]
	SGRQ-Responder	Gruppendifferenz [KI]: 1,49 [1,12; 1,97]	OR [KI]: 1,36 [1,02; 1,82]
INHANCE	TDI-Responder	Anzahl Patienten (ITT): 415 Tiotropium 418 Placebo	Anzahl Patienten (ITT): 309 Tiotropium 309 Placebo
TIPHON	Exazerbationsrate	Rate Ratio [KI]: 0,57 [0,48; 0,69]	Rate Ratio [KI]: 0,57 [0,48; 0,68]
ITT: Intention-to-treat-Population, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, TDI: Transition Dyspnea Index			

Zusammenfassend ist eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Acclidinium auf Basis des in Modul 4 des Dossiers vorgelegten indirekten Vergleichs mit Tiotropium aufgrund der oben beschriebenen Mängel nicht möglich. Eine Überprüfung, ob die beschriebenen Mängel in Modul 4 Auswirkungen auf das Ergebnis der jeweiligen Netzwerk Meta-Analyse gehabt hätten, wäre nur durch eine vollständige Reproduktion der Netzwerk Meta-Analyse mit den korrekten Werten aus den Quelldokumenten möglich gewesen. Auf eine solche Überprüfung wurde verzichtet, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA die Module 1 bis 4 die Grundlagen enthalten sollen, auf die sich die Bewertung stützt [2]. Insgesamt wird der indirekte Vergleich von Acclidinium und Tiotropium als nicht verwertbar angesehen.

Weitere Mängel

Neben den oben beschriebenen Mängeln in der Datengrundlage des indirekten Vergleichs ließen sich methodische Vorgehensweisen bei der Auswahl von Studien bzw. der Identifikation zusätzlicher Informationen feststellen, die zumindest zu hinterfragen sind. Diese sind im Folgenden beschrieben.

Der pU hat 2 Studien (Kesten 2008 [45] und Ambrosino 2008 [46]) zum Vergleich Tiotropium vs. Placebo ausgeschlossen, in denen die Patienten beider Behandlungsarme zusätzlich eine Rehabilitationsbehandlung erhielten. Der pU tat dies mit der Begründung, dass es sich um die Untersuchung einer Kombinationstherapie von Tiotropium und Rehabilitation handelt. Nach Aussagen des pU widerspricht dies seinem eigenen Einschlusskriterium „Monotherapie mit Tiotropiumbromid“. In den Einschlusskriterien des pU findet sich jedoch kein explizites Kriterium „Monotherapie mit Tiotropiumbromid“; somit wären die Studien gemäß seiner Methodik relevant für die Bewertung. Der generelle Ausschluss dieser Studien ist vor diesem Hintergrund zunächst nicht gerechtfertigt. Aus inhaltlicher Sicht kann im Falle einer Effektmodifikation durch die Rehabilitationsbehandlung der Ausschluss der beiden Studien gerechtfertigt sein. Dafür führt der pU jedoch keine Belege an. Um dies zu untersuchen, wäre ein möglicher Umgang mit den Studien, sie zunächst in die Meta-Analyse einzuschließen und die Rehabilitationsbehandlung im Falle von auftretender Heterogenität als

möglichen erklärenden Faktor zu berücksichtigen, zum Beispiel durch Durchführung von Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der beiden Studien.

Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum 6 relevante Publikationen vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden. Insgesamt 5 Publikationen zur UPLIFT-Studie finden sich zwar in der Dokumentation aller Treffer der bibliografischen Recherche des pU, wurden aber offensichtlich bereits nach Betrachtung des Abstracts ausgeschlossen, denn sie finden sich nicht im Dossier in der Dokumentation der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien. Diese Publikationen von Decramer 2004 [47], Celli 2009 [48], Tashkin 2010 [49], Decramer 2011 [50] und McGarvey 2012 [51] entsprechen allen Einschlusskriterien und enthalten Daten zur Fragestellung. Gleiches gilt für die Publikation Barnes 2010 [52]. Die Publikation zum Design der vom pU eingeschlossenen Studie INHANCE wurde nicht nachvollziehbar mit der Begründung „Vergleichstherapie nicht wie definiert“ (Ausschlusskriterium A3) ausgeschlossen.

Weiterhin fanden die beiden unpublizierten Studien 205.365 und 205.368 (EXACTT), die Tiotropium mit Placebo verglichen, keine Berücksichtigung in der Bewertung des pU, obwohl sich umfangreiche Daten zu Ergebnissen in den entsprechenden Studienregistereinträgen im vom pU durchsuchten Studienregister Clinicaltrials.gov finden [53,54]. Da diese Studien ansonsten allen Einschlusskriterien entsprechen, wurden die entsprechenden Registereinträge möglicherweise während der Studienregistersuche aufgrund des vom pU festgelegten Ausschlusskriteriums A7 „Keine Volltextpublikation oder Studienberichte verfügbar“ ausgeschlossen. Dies ist in seiner Anwendung auf die Studienregistersuche zu hinterfragen. Die zu den beiden Studien vorliegenden Registerergebnisdaten sind hinsichtlich des Detaillierungsgrades mit einer Publikation vergleichbar. Zu beiden Studien findet sich im Registereintrag im Studienregister Clinicaltrials.gov ein Link zur öffentlich zugänglichen Zusammenfassung des Studienberichts der Firma Boehringer Ingelheim, bei der jeweils auch der Umfang der Methodenbeschreibung mit dem einer Publikation vergleichbar ist [55,56]. Zusätzlich findet sich im Studienregistereintrag der Studie 205.365 ein Hinweis auf eine Publikation des Studiendesigns [57,58].

Die fehlende Berücksichtigung von Informationen aus Studienregistern betraf auch folgende 8 vom pU eingeschlossene Studien einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten, zu denen zum Teil Ergebnisdaten im Studienregister Clinicaltrials.gov vorlagen. Bei allen Studien der Firma Boehringer Ingelheim fand sich zudem ein Link zur öffentlich zugänglichen Zusammenfassung des Studienberichts: SAFE [59], TIPHON [60], UPLIFT [61,62], Niewoehner 2005 [63], INHANCE [64], MISTRAL [65], Bateman 2010a [66-68], Bateman 2010b [69,70]. Auf Basis der Registerdaten wäre es auch möglich gewesen, die Ergebnisse der Studien 205.254 und 205.255, die von Bateman 2010a [26] gepoolt publiziert wurden, separat in der Bewertung zu berücksichtigen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Berücksichtigung von Informationen aus Studienregistern die Datengrundlage für die Bewertung des pU verbessert hätte.

Die fehlende Berücksichtigung aller Ergebnisse zu Tiotropium aus einem Erhebungszeitraum von mehr als 26 Wochen wurde bereits in Abschnitt 2.7.2.1 thematisiert.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Für den indirekten Vergleich von Aclidinium und Tiotropium liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

2.7.2.4 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu den Charakteristika und Ergebnissen der im Dossier in die Bewertung eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.2, 4.3.2.1.3, Anhang 4-F sowie Anhang 4-G) des Dossiers.

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien (direkter Vergleich) bzw. keine verwertbaren Angaben (indirekter Vergleich) vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzial, Population etc.

2.7.2.5 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf einen direkten und einen indirekten Vergleich zwischen Aclidinium und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die von ihm in Modul 4 dargestellten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Studien (direkter Vergleich) bzw. keine verwertbaren Angaben (indirekter Vergleich) vorliegen, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht kommentiert.

2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auf den von ihm durchgeführten direkten und indirekten Vergleich. Aus dem direkten Vergleich von Aclidinium und der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Aclidinium gegenüber Tiotropium für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II bis IV nach NVL) ab. Der indirekte Vergleich zeige Gleichwertigkeit bis numerische Überlegenheit von Aclidinium gegenüber Tiotropium. Für die Fragestellung liegen jedoch aus den zuvor genannten Gründen weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich verwertbare Studien bzw. Angaben vor.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten bzw. verwertbaren Studien oder Angaben vorliegen, werden die Ausführungen des pU zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht kommentiert.

2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Durchführung eines zusätzlichen indirekten Vergleichs damit, dass sich dadurch die Aussagesicherheit der im direkten Vergleich gewonnenen Erkenntnisse erhöhe. Dabei würden längerfristige Effekte demonstriert und weitere Endpunkte an einer Patientenpopulation von insgesamt 636 Aclidiniumpatienten analysiert.

Es liegen nur 2 Studien einer Dauer von 15 Tagen bzw. 6 Wochen zum Vergleich Aclidinium vs. Tiotropium vor. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, erlauben nur Studien einer Mindestdauer von 6 Monaten mit ausreichender Sicherheit eine Aussage zum Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dauertherapie der COPD. Vor diesem Hintergrund ist die Begründung des pU für die Durchführung eines indirekten Vergleichs zwischen Aclidinium und Tiotropium nachvollziehbar. Es wurden jedoch, wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 ausgeführt, keine verwertbaren Ergebnisse für den indirekten Vergleich vorgelegt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium herangezogen.

2.7.2.6.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.6.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU schließt verschiedene Endpunkte zur FEV₁ (Trough-FEV₁, Peak-FEV₁ und FEV₁-AUC) primär als patientenrelevante Endpunkte für die Morbidität in seine Bewertung ein. Er begründet dies damit, dass die FEV₁ einen patientenrelevanten Endpunkt hinsichtlich der Beurteilung des Therapieansprechens auf Bronchodilatoren darstelle. Zitiert werden die NVL zur COPD [5] und das Konsensuspapier der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [71]. In den Dokumenten finden sich Angaben zur Bedeutung von der FEV₁ bei Diagnostik und Schweregradeinteilung der COPD sowie bei der Beurteilung des Therapieansprechens, es finden sich aber keine Aussagen zum Thema Patientenrelevanz. Die FEV₁ wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatendpunkt betrachtet.

Darüber hinaus ist die FEV₁ aus Sicht des pU ein Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Lebensqualität, Exazerbationen, COPD-Symptome und körperliche Belastbarkeit. Zum Nachweis der Validität des Surrogatendpunktes führt der pU 7 Publikationen an [72-78]. Dabei handelt es sich durchgängig um Originalarbeiten oder Übersichten zu RCTs und Querschnittsstudien, die die Korrelation zwischen einem gegebenen FEV₁-Wert und verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten dokumentieren. Keine der zitierten Publikationen ist dazu geeignet, die Validität der FEV₁ als Surrogatendpunkt nachzuweisen, denn sie liefern nicht den notwendigen Beleg, dass es einen plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen dem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und dem Behandlungseffekt auf den patientenrelevanten Endpunkt gibt. In Studien zu Interventionen bei COPD wurden hingegen wiederholt inkonsistente Effekte auf die Lungenfunktion und patientenrelevante Endpunkte gezeigt. So stellten z. B. die Autoren in einer Studie mit Oxitropium vs. Placebo fest, dass sich zwar Verbesserungen bei der Belastbarkeit (6MWT) und COPD-Symptomen (Borg-Skala) nach Oxitropiumgabe zeigen lassen, dass deren Ausmaß aber nicht mit der Zunahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der FEV₁ nach Studienmedikation zusammenhängt [79]. In einer Studie mit Ipratropiumbromid vs. Placebo zeigte sich, dass sich nach Ipratropiumbromid ein Belastungstest (symptom-limited exercise endurance time) und die zeitgleich erhobenen COPD-Symptome (Borg-Skala) signifikant verbesserten, die Änderungen aber nicht mit der individuellen FEV₁-Zunahme korrelierten [80].

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund des fehlenden Nachweises der Validität als Surrogatendpunkt werden die verschiedenen Auswertungen des Endpunktes FEV₁ nicht zur Bewertung herangezogen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Beschreibung der Erkrankung ist hinreichend. Der pU gibt an, dass das Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation alle Stufen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, Stufen I bis IV) umfasst. Dennoch sollen laut dem pU die Zielpopulation lediglich Erwachsene mit COPD der Stufe II bis IV bilden, da die NVL empfiehlt, nur bei COPD der Stufe II bis IV langwirksame Bronchodilatoren dauerhaft einzusetzen. Das Vorgehen des pU, Patienten mit leichter COPD (Stufe I) nicht zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar, da für diese Teilpopulation keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU nennt mehrere therapeutische Bedarfe. Der technisch neu entwickelte, anwendungsfreundliche Inhalator soll beispielsweise ein Stück weit das Selbstvertrauen und somit die Compliance erhöhen, so der pU. Darüber hinaus sollen der Wirkeintritt und die Symptomlinderung schneller erfolgen.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

In einem ersten Schritt legt der pU den deutschen Teil der BOLD-Studie zugrunde [81]. Für diesen Teil der Studie wurde im Raum Hannover eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter ≥ 40 Jahren u. a. mittels einer Spirometrie untersucht. Das Ergebnis war, dass der Anteil der COPD-Patienten in der Stichprobe für die Stufen II bis IV 5,8 % und für alle Stufen (I bis IV) 13,2 % betrug. Der pU multipliziert diese 2 Schätzungen mit dem Anteil der Bevölkerung im Alter ≥ 40 Jahren (46 618 000). Daraus ergeben sich COPD-Patienten (gesetzlich und privat) der Stufen II bis IV von 2 703 844 und COPD-Patienten aller Stufen von 6 153 576. Um die Unsicherheit dieser Studie zu berücksichtigen, nimmt der pU an, dass sich die Hälfte aller COPD-Patienten in den Stufen II bis IV befindet, d. h. die Hälfte von 13,2 %. Daraus folgen 3 076 788 COPD-Patienten in den Stufen II bis IV.

Darüber hinaus schätzt der pU den Anteil der Patienten in den Stufen II bis IV (unabhängig vom Alter) mithilfe von Versorgungsdaten, nämlich Daten des Bundesversicherungsamt (BVA) im Rahmen einer Anhörung zum Risikostrukturausgleich aus dem Jahr 2010. Ein COPD-Patient gehört aus Sicht des pU in die Stufen II bis IV, wenn mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllt wird:

1. ambulante Behandlung für mindestens 2 Quartale eines Kalenderjahres
2. stationäre Behandlung

Der pU beschreibt im Dossier, dass der Anteil dieser Population an der BVA-Stichprobe 3,6 % (ambulant) bzw. 3,9 % (ambulant und stationär) beträgt. So nimmt der pU als Obergrenze an, dass 3,9 % der Bevölkerung unter COPD der Stufen II bis IV leiden. Des Weiteren multipliziert der pU diesen Anteil mit der Anzahl der Gesamtbevölkerung von 81 802 300 sowie einem Anteil der gesetzlichen Versicherten von 89,1 % und kommt so auf 2 842 548 gesetzlich versicherte COPD-Patienten der Stufen II bis IV.

Der pU gibt somit für die Zielpopulation eine Spanne von 2,4 bis 2,8 Millionen gesetzlich versicherte COPD-Patienten der Stufen II bis IV an.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht in den nächsten 5 Jahren von einer gleichbleibenden Prävalenz und Inzidenz aus. Zuverlässige Prognosen für die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland sind aufgrund der Trends bei den verschiedenen Risikofaktoren schwierig. Aufgrund des demografischen Wandels und der hohen Korrelation zwischen dem Alter und dem Krankheitsauftreten geht das Institut von einer steigenden Prävalenz und Inzidenz aus. Jedoch könnte beispielsweise die Veränderung des Rauchverhaltens der nachrückenden Kohorten auch zu einem Rückgang der Prävalenz und Inzidenz führen.

Bewertung

Es werden bei der Ermittlung der Zielpopulation anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie keine COPD-Patienten unter 40 Jahren berücksichtigt. Der Anteil der unter 40-Jährigen ist vermutlich zwar vergleichsweise gering, aber auch die Autoren gehen in ihrer Studie von einer Unterschätzung bei der Bestimmung der Zahl der COPD-Patienten aus [81]. Außerdem weist der pU die Unsicherheit aufgrund der kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden, Raum Hannover) nicht aus. Bei den Versorgungsdaten finden weder nicht diagnostizierte noch nicht behandelte Patienten Berücksichtigung. Auch geht der pU auf die Datenqualität nicht ein. Daher stellen die Ergebnisse beider Ansätze eine Untergrenze mit einer hohen Unsicherheit dar.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einem GKV-Anteil von 89,1 % aus. Für die Zielpopulation in Stufen II bis IV gibt der pU eine Spanne von 2,4 bis 2,8 Millionen an. Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel, aber mit hoher Unsicherheit behaftet.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Aclidinium auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5). Damit

lassen sich keine Patientengruppen abgrenzen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten

Der pU stellt die Kostenberechnung ausführlich dar. Die Angaben sind nachvollziehbar. Für die Add-on-Therapie mit ICS bei bestimmten Patientengruppen gibt der pU keine Kosten an, da diese Kosten sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen anfallen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für die Therapie mit Aclidinium gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient von 557,44 € an. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Tiotropium gibt der pU 609,64 € bzw. 691,26 € je nach Wirkstoffmenge an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Aclidinium die zweckmäßige Vergleichstherapie Tiotropium aufgrund des Zusatznutzens und der höheren Wirtschaftlichkeit zu 80 % substituiert. So erwartet der pU zwischen 2013 und 2014 ca. 300 000 und 2016 ca. 400 000 Aclidiniumpatienten. Diese Argumentation lässt sich nicht nachvollziehen, zumal Aclidinium auch langwirksame Beta-2-Sympathomimetika teilweise substituieren kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU definiert die Zielpopulation basierend auf der NVL, d. h. COPD-Patienten der Stufen II bis IV und nicht laut Fachinformation, d. h. COPD-Patienten der Stufen I bis IV. Der pU gibt somit für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 2,4 bis 2,8 Millionen an. Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung zwar plausibel, aber mit hoher Unsicherheit behaftet.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Bei den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel beschreibt der pU nachvollziehbar den Wirkmechanismus von Aclidinium, stellt diesem andere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der COPD gegenüber und ergänzt den jeweiligen Wirkmechanismus. Daneben werden pharmakologische Unterschiede zwischen Aclidinium und der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium genannt sowie Unterschiede in Bezug auf in der Fachinformation dokumentierte Anwendungseinschränkungen und Nebenwirkungen. Zudem beschreibt der pU die Eigenschaften des zu Aclidinium gehörenden Inhalators.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Aclidinium war keine bibliografische Recherche erforderlich.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aclidinium wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pU unterscheidet Zielpopulation gemäß Fachinformation (COPD-Patienten der Stufe I bis IV) und nach NVL (COPD-Patienten der Stufe II bis IV). Auf Grundlage der Angaben des pU ergibt sich eine Zielpopulation gemäß Fachinformation von 5,5 Millionen GKV-Versicherten und nach NVL eine Zielpopulation von 2,4 bis 2,8 Millionen GKV-Versicherten. Jedoch stellen diese Angaben eine Untergrenze mit hoher Unsicherheit dar (siehe Abschnitt 3.1.3).

Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Aclidiniumbromid	2,4 bis 2,8 Millionen [†]	Die vom pU angegebene GKV-Zielpopulation von 2,4 bis 2,8 Millionen ist nach NVL definiert (COPD Stufe II bis IV). Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung zwar plausibel, aber mit hoher Unsicherheit behaftet.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, †: Angaben des pU, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Kostenangaben sind plausibel.

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Aclidiniumbromid	Erwachsene mit COPD	557,44 [†]	Diese Angaben sind plausibel.
Tiotropiumbromid	Erwachsene mit COPD	609,64 bzw. 691,26 [†]	
†: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, ,pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern. Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 µg Aclidinium zweimal täglich.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation von Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair®. Zudem sollte der Patient mit der Bedienung des Genuair®-Inhalators vertraut sein, um eine korrekte und zuverlässige Applikation des Arzneimittels zu gewährleisten.

Für Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® existiert kein Anhang IV des European Public Assessment Report (EPAR). Dementsprechend können daraus keine Anforderungen entnommen werden.

Im Risk-Management-Plan werden keine Risiken identifiziert, sondern ausschließlich mögliche Risiken und fehlende Informationen betrachtet. Die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen betreffen ausschließlich Angaben in der Fachinformation und wurden vollständig umgesetzt. Als Pharmakovigilanz-Aktivitäten gemäß Risk-

Management-Plan sind neben der Routine-Pharmakovigilanz eine Post Authorisation Safety Study (PASS) und eine Drug Utilisation Study (DUS) geplant.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation, der Gebrauchsinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® bekannt.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 12.09.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf.
3. Almirall. Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 11.12.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Berlin-Chemie Menarini. Bretaris Genuair: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 11.12.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 11.12.2012]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_2012_01.pdf.
6. Almirall. A multiple dose, double-blind, double-dummy, placebo controlled, parallel clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled acclidinium bromide 400 µg compared to placebo and to tiotropium bromide in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study M/34273/39; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
7. Laboratorios Almirall. A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled acclidinium bromide 400 µg compared to placebo and to an active comparator in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study M/34273/23; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
8. Schipper H, Clinch JJ, Olweny CLM. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilker B (Ed). Quality of life and pharamcoeconomics in clinical trials. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. S. 15-18.
9. 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.
10. Boehringer Ingelheim. Spiriva 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 06.2012 [Zugriff: 27.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. European Medicines Agency. Eklira Genuair: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 19.09.2012 [Zugriff: 24.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf.

12. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance [online]. 11.2007 [Zugriff: 27.11.2011]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071575.pdf>.
13. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 12.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500130880.
14. Forest Research Institute. Efficacy and safety of acclidinium bromide at two dose levels (200 µg twice daily, 400 µg twice daily) vs. placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study LAS-MD-33 [unveröffentlicht]. 2011.
15. Almirall. Efficacy and safety of acclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study M/34273/34; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
16. Forest Research Institute. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of 2 doses of acclidinium bromide compared with placebo for 12 weeks in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease followed by a 40-week evaluation of the higher acclidinium bromide dose: study LAS-MD-38 (part A) [unveröffentlicht]. 2011.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD: Abschlussbericht; Auftrag A05-18 [online]. 26.06.2012 [Zugriff: 28.08.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 137). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.
18. Moita J, Bárbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J et al. Tiotropium improves FEV₁ in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1): 146-151.
19. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care: the SPiRiva Usual CarE (SPRUCE) study. *Respir Res* 2007; 8: 45.
20. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. Beeh KM, Beier J, Buhl R, Stark-Lorenzen P, Gerken F, Metzdorf N. Wirksamkeit von Tiotropiumbromid (Spiriva) bei verschiedenen Schweregraden der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Pneumologie* 2006; 60(6): 341-346.
25. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordström 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.
26. 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.
27. 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.
28. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58(5): 399-404.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(3): 547-555.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, Verkindre C, Bravo ML, Brun M. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. 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.
41. 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.
42. Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV₁ ≥ 60% participating in the UPLIFT trial. *COPD* 2012; 9(3): 289-296.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, Paggiaro PL, Lessi P, Kesten S. Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(4): 771-780.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel RC et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med* 2012; 106(4): 515-521.
52. 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.
53. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Trial comparing tiotropium inhalation capsules vs placebo in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study results [online]. In: [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). 18.05.2012 [Zugriff: 23.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00523991>.
54. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Tiotropium in exercise: study results [online]. In: [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). 18.05.2012 [Zugriff: 23.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00525512>.
55. 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 naïve to maintenance therapy: study A4471008; clinical study report synopsis [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. 10.01.2011 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.365_U11-3062.pdf.

56. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.368_U11-3094.pdf.
57. Troosters T, Weisman I, Dobbels F, Giardino N, Rao Valluri S. Assessing the impact of tiotropium on lung function and physical activity in GOLD stage II COPD patients who are naïve to maintenance respiratory therapy: a study protocol. *Open Respir Med J* 2011; 5: 1-9.
58. Boehringer Ingelheim. Literature references for Spiriva clinical trial 205.365 [online]. In: Boehringer Ingelheim Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 28.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.365_literature.pdf.
59. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.259_U05-3345.pdf.
60. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.256_U05-1961.pdf.
61. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Evaluation of the long-term effects of Spiriva on lung function in COPD patients: study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 10.07.2012 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00144339>.
62. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.235_U08-3718-03.pdf.

63. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.266.pdf.
64. Novartis. 26 week efficacy, safety and tolerability study of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 22.07.2011 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00463567>.
65. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.214.pdf.
66. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Tiotropium / Respimat one-year study: study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 14.05.2012 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00168831>.
67. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.254_U05-2112.pdf.
68. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.255_U05-2113.pdf.
69. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Tiotropium / Respimat one year study in COPD: study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 18.05.2012 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00387088>.

70. 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: 09.11.2012]. URL: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.372_U09-1128.pdf.
71. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2011 [Zugriff: 04.04.2012]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
72. Westwood M, Bourbeau J, Jones PW, Cerulli A, Capkun-Niggli G, Worthy G. Relationship between FEV₁ change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir Res* 2011; 12: 40.
73. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
74. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1): 59-63.
75. Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(4): 822-832.
76. Morr H. Therapieziele und Messungen des Therapieerfolgs bei COPD. *Med Klin (Munich)* 2006; 101(4): 279-282.
77. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2): 416-468.
78. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Rutten-van Mülken M. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 435-444.
79. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5(6): 659-664.
80. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 542-549.
81. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(50): 2609-2614.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung konnte nicht unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt werden. Die Darlegung potenzieller Interessenkonflikte entfällt daher.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Patientenliga Atemwegs- erkrankungen e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

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?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

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

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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?