

IQWiG-Berichte – Nr. 298

Aclidiniumbromid/Formoterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-06
Version: 1.0
Stand: 29.04.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Acidiniumbromid/Formoterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.02.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-06

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 stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Catharina Brockhaus
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Aclidinium, Formoterol, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.3.2.1 Charakterisierung der Studien und der Interventionen	12
2.3.2.2 Charakterisierung der Studienpopulationen	18
2.3.2.2.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr.....	18
2.3.2.2.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	22
2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	26
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	27
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	27
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3 Ergebnisse	30
2.4.3.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	30
2.4.3.2 Fragestellung 2 Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	37
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	42
2.4.4.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	43
2.4.4.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	49
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	49

2.5.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	50
2.5.1.1	Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	50
2.5.1.1.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	50
2.5.1.1.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	54
2.5.1.2	Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	55
2.5.1.2.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	55
2.5.1.2.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	57
2.5.2	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	57
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	58
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	60
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	60
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	60
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	60
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	61
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	65
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	65
2.7.2.3.2	Studienpool	66
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	66
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	68
2.7.2.4.3	Ergebnisse	70
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	74
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	74
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	75
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	75
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	75
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	76

2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	76
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	76
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	76
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	77
3	Kosten der Therapie	78
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	78
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	78
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	78
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	78
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	81
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	81
3.2.1	Behandlungsdauer	82
3.2.2	Verbrauch	82
3.2.3	Kosten.....	82
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	82
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	83
3.2.6	Versorgungsanteile	83
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	83
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	85
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	85
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	85
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	86
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	86
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	86
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	87
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	88
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
6	Literatur	91
	Anhang A – Ergänzend dargestellte Analysen	94

Anhang B – Abbildungen der Meta-Analysen.....	102
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium/Formoterol	4
Tabelle 3: Aclidinium/Formoterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium/Formoterol	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol ..	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	20
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (COPD-Vormedikation) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)	21
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2).....	23
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (COPD-Vormedikation) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2) ...	25
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf Basis der relevanten Teilpopulation für die jeweilige Fragestellung – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol (+ ICS) vs. Formoterol (+ ICS).....	26
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol (+ ICS) vs. Formoterol (+ ICS).....	28
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol (+ ICS) vs. Formoterol (+ ICS).....	29
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität – einschließlich Ergebnissen aus primär geplanten Regressionsmodellen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	31
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidity und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	33
Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidity: Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	34
Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Ergebnisse aus logistischer Regression für korrelierte Daten [GEE-Modell]) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2).....	38
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidity und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2).....	39

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität: Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2).....	40
Tabelle 22: Subgruppen (Morbidität – einschließlich Ergebnissen aus primär geplanten Regressionsmodellen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)	44
Tabelle 23: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	46
Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr).....	52
Tabelle 25: Patienten mit COPD der Stufe II: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (Fragestellung 1).....	54
Tabelle 26: Patienten mit COPD der Stufe III mit < 2 Exazerbationen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (Fragestellung 1)	55
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2, erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr)	56
Tabelle 28: Patienten mit COPD der Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS (Fragestellung 2).....	57
Tabelle 29: Aclidinium/Formoterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens...	58
Tabelle 30: Anzahl der GKV-Patienten mit COPD-Stufen II bis IV gemäß Schritt 1 bis 5 des pU.....	80
Tabelle 31: Anzahl der GKV-Patienten mit COPD-Stufen II bis IV, beschränkt auf Patienten, die aktuell mit Kombination aus LAMA und LABA behandelt werden (Schritt 6 des pU)	80
Tabelle 32: Aclidinium/Formoterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens...	86
Tabelle 33: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	87
Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	88
Tabelle 35: Ergebnisse (Exazerbationsrate) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	94
Tabelle 36: Ergebnisse (Exazerbationsrate) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2).....	95
Tabelle 37: Ergebnisse inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)	96
Tabelle 38: Ergebnisse inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36– RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2) ...	98
Tabelle 39: Ergebnisse (Exazerbationsrate) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)	100

Tabelle 40: Ergebnisse (Exazerbationsrate) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 2)	101
---	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	102
Abbildung 2: Meta-Analyse, COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	102
Abbildung 3: Meta-Analyse, Gesamtmortalität, Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	102
Abbildung 4: Meta-Analyse, moderate Exazerbationen (HCRU), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	103
Abbildung 5: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen (HCRU), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	103
Abbildung 6: Meta-Analyse, SUE, Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	103
Abbildung 7: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	104
Abbildung 8: Meta-Analyse, moderate Exazerbationen (HCRU), Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	104
Abbildung 9: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Subgruppenanalysen (COPD-Schweregrad), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	105
Abbildung 10: Meta-Analyse, COPD-Symptome (E-RS-Responder), Subgruppenanalysen (COPD-Schweregrad), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	105
Abbildung 11: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen (HCRU), Subgruppenanalysen (COPD-Schweregrad), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	106
Abbildung 12: Meta-Analyse, Rate moderater Exazerbationen (HCRU) (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	106
Abbildung 13: Meta-Analyse, Rate schwerer Exazerbationen (HCRU) (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	107
Abbildung 14: Meta-Analyse, Gesamtmortalität inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	107
Abbildung 15: Meta-Analyse, moderate Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	107

Abbildung 16: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	108
Abbildung 17: Meta-Analyse, SUE inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	108
Abbildung 18: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	108
Abbildung 19: Meta-Analyse, Rate moderater Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	109
Abbildung 20: Meta-Analyse, Rate schwerer Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	109

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BDI	Baseline-Dyspnea-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
E-RS	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Scale 5-dimension
EXACT	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one second (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; expiratorische Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized-Estimating Equation
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
HCRU	Health Care Resource Utilization
ICS	inhaled corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (langwirksames Anticholinergikum)
LOCF	last observation carried forward
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition-Dyspnea-Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2015 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 (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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 pU 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ 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: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ 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 der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidiniumbromid/Formoterol (im Folgenden als Aclidinium/Formoterol bezeichnet) als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium/Formoterol

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU für Fragestellung 1 Formoterol und für Fragestellung 2 Formoterol und zusätzlich inhalative Kortikosteroide (ICS) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Die Bewertung wird für die in Tabelle 2 beschriebenen Populationen mit den vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

Zum direkten Vergleich von Aclidinium/Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden 3 doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien (LAC-MD-32, ACLIFORM und AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36) eingeschlossen. Alle 3 Studien untersuchten den Vergleich jeweils einer morgendlichen und abendlichen Inhalation der Fixkombination aus 400 µg Aclidinium und 12 µg Formoterol gegenüber 12 µg Formoterol. Die Studiendauer betrug 24 Wochen (ACLIFORM, AUGMENT) und 52 Wochen (LAC-MD-32, AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD, d. h. der Schweregradstufen II und III. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen.

Eine Behandlung mit ICS konnte in allen 3 Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Da bei einem Großteil der Studienteilnehmer die Behandlung nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen entsprach, wurden vom pU Analysen von Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 für Fragestellung 1 als niedrig beurteilt. Für Fragestellung 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hingegen für die Studien AUGMENT und LAC-MD-32 als hoch bewertet. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 weisen generell aufgrund einer hohen Abbruchrate ein hohes Verzerrungspotenzial auf und werden daher nur ergänzend dargestellt.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Die bewerteten Teilpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1 enthalten gemäß der Auswertung des pU alle Patienten mit COPD Stufe II und III, die keine Begleittherapie mit ICS erhielten. Für Patienten mit COPD Stufe IV liegen keine aussagekräftigen Daten zur Beantwortung der Fragestellung 1 vor. In der vom pU dargestellten Teilpopulation (Patienten ohne ICS-Begleittherapie) finden sich auch 36 Patienten, die eine COPD der Stufe III und zugleich 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr hatten, diese sind daher für die Fragestellung 1 nicht relevant. Insgesamt handelt es sich dabei jedoch je nach Studie nur um maximal 5,3 % der Patienten. Daher wird die vom pU ausgewertete Teilpopulation für Fragestellung 1 näherungsweise als verwendbar für die

Nutzenbewertung eingeschätzt und die entsprechenden Analysen werden in die Bewertung eingeschlossen.

Folgende Auswertungen liegen für die Beantwortung der Fragestellung 1 vor.

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (Transition-Dyspnea-Index[TDI]-Responder) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol. Dieser zeigte nur eine geringfügige Effektstärke. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Dieser zeigte ebenfalls nur eine geringfügige Effektstärke. Insgesamt ergibt sich weder für die Patienten mit COPD Stufe II noch für die Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt TDI-Responder nicht belegt.

COPD-Symptome (E-RS-Responder)

Der E-RS (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms) ist ein Fragebogen, der die Schwere respiratorischer COPD-Symptome misst. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol. Hinsichtlich des COPD-Schweregrads ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder). Für Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich – trotz eines nicht signifikanten Effekts – ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder), weil nur ein Hinweis auf Interaktion vorliegt und das Ergebnis der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Schwere Exazerbationen (HCRU)

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen (Health Care Resource Utilization – HCRU) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des COPD-Schweregrads ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD

Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt schwere Exazerbationen (HCRU). Für Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für schwere Exazerbationen nicht belegt.

Weitere Endpunkte

Für die weiteren untersuchten Endpunkte zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Mortalität, Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ] und Nebenwirkungen [SUE, Abbruch wegen UE]) oder bedeutsame nicht erklärbare Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung (moderate Exazerbationen [HCRU]). Damit ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. für einen größeren oder geringeren Schaden von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen bzw. ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Die bewerteten Teilpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien für Fragestellung 2 enthalten ausschließlich Patienten mit COPD Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen im Jahr, die eine Begleittherapie mit ICS erhielten. Es liegen somit keine Daten von Patienten mit COPD Stufe IV zur Beantwortung der Fragestellung 2 vor.

Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr ergaben sich bei keinem der untersuchten Endpunkte (Mortalität, COPD-Symptome [TDI-Responder, E-RS-Responder], moderate Exazerbationen, schwere Exazerbationen, Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ] und Nebenwirkungen [SUE, Abbruch wegen UE]) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für keinen der untersuchten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. für einen größeren oder geringeren Schaden von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen bzw. ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Aclidinium/Formoterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich für Patienten mit COPD der Stufe II ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit COPD der Stufe III mit weniger als

2 Exazerbationen pro Jahr ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen jeweils von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol.

Da für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr keine Daten vorgelegt wurden, ist ein Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr ergeben sich aus den vorgelegten Daten weder positive noch negative Effekte. Für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS für erwachsene Patienten mit COPD der Stufen III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Formoterol + ICS) nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Acclidinium/Formoterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	30 % $\leq FEV_1 < 50 \%$ Soll ^c	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)
		$FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz ^d	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^e mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe II

c: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III

d: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe IV

e: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III und IV

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidiniumbromid/Formoterol als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im nachfolgenden Text wird für den Wirkstoff Aclidiniumbromid die Bezeichnung Aclidinium verwendet, um die Darstellung und Lesbarkeit zu erleichtern.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium/Formoterol

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.
c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im Bericht die folgenden Bezeichnungen gemäß der spirometrischen COPD-Schweregrade der GOLD-Empfehlungen (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) [3] für die beiden Anwendungsgebiete verwendet:

- erwachsene Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1),
- erwachsene Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 2).

Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU für Fragestellung 1 Formoterol und für Fragestellung 2 Formoterol und zusätzlich ICS als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Die

Bewertung wird für die in Tabelle 4 beschriebenen Populationen mit den vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Dies entspricht nicht dem Vorgehen des pU, der abweichend vom G-BA für Fragestellung 1 als relevante Teilpopulation die Patienten ab COPD Stufe II ohne ICS-Begleittherapie festlegt, d. h. er berücksichtigt die Zahl der Exazerbationen nicht.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Aclidinium-Formoterol (bis zum 12.12.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Aclidinium-Formoterol (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Aclidinium-Formoterol (letzte Suche am 11.12.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Aclidinium-Formoterol (letzte Suche am 09.02.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ACLIFORM (M/40464/30)	ja	ja	nein
AUGMENT (LAC-MD-31) mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36	ja	ja	nein
LAC-MD-32	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool ist für beide Fragestellungen identisch und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Analog dem Vorgehen des pU dienen Analysen von Teilpopulationen zu den beiden Fragestellungen als Grundlage der Bewertung.

Bei der Bewertung der Studien wurde in 2 Punkten vom Vorgehen des pU abgewichen: Die Daten aus der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 wurden nicht in der Bewertung berücksichtigt sondern nur ergänzend berichtet (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Die Daten der 52-Wochen-Studie LAC-MD-32 wurden, soweit dies sinnvoll war, mit denen der beiden anderen 24-Wochen-Studien metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abschnitt 2.4.3).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ACLIFORM (M/40464/30)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 40 Jahre) - mit mittelschwerer bis schwerer COPD ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$ des Sollwerts) - aktive oder frühere Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren	ACL/FOR 400/12 μg (N = 385) ACL/FOR 400/6 μg (N = 381) ^b ACL 400 μg (N = 385) ^b FOR 12 μg (N = 384) PLAC (N = 194) ^b Relevante Teilpopulation: Fragestellung 1 ^{c, d} ACL/FOR 400/12 μg (n = 182) FOR 12 μg (n = 195) Fragestellung 2 ^e ACL/FOR 400/12 μg (n = 20) FOR 12 μg (n = 11)	Run-in: 2-3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	193 Zentren in Europa, Südafrika, Südkorea 10/2011 – 01/2013	primärer Endpunkt: FEV_1 sekundäre Endpunkte: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AUGMENT (LAC-MD-31) mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 40 Jahre) - mit mittelschwerer bis schwerer COPD ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$ des Sollwerts) - aktive oder frühere Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren	ACL/FOR 400/12 μg (N = 338) ACL/FOR 400/6 μg (N = 338) ^b ACL 400 μg (N = 340) ^b FOR 12 μg (N = 339) PLAC (N = 337) ^b Relevante Teilpopulation: Fragestellung 1 ^{c, f} ACL/FOR 400/12 μg (n = 214) FOR 12 μg (n = 201) Fragestellung 2 ^e ACL/FOR 400/12 μg (n = 6) FOR 12 μg (n = 10) LAC-MD-36 (Verlängerungsstudie): Eingeschlossene Population: Fragestellung 1 ^{c, g} ACL/FOR 400/12 μg (n = 129) FOR 12 μg (n = 133) Fragestellung 2 ^e ACL/FOR 400/12 μg (n = 2) FOR 12 μg (n = 5)	Run-in: 2-3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen oder Aufnahme in die Verlängerungsstudie Behandlung: 28 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	205 Zentren in, Australien, Kanada, Neuseeland, USA 09/2011 – 02/2013 169 Zentren in Kanada und USA 04/2012 – 06/2013	primärer Endpunkt: FEV_1 sekundäre Endpunkte: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Acclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LAC-MD-32	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 40 Jahren) - mit mittelschwerer bis schwerer COPD ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$ des Sollwerts) - aktive oder frühere Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren	ACL/FOR 400/12 μg (N = 392) FOR 12 μg (N = 198) Relevante Teilpopulation: Fragestellung 1 ^{c, h} ACL/FOR 400/12 μg (n = 221) FOR 12 μg (n = 115) Fragestellung 2 ^e ACL/FOR 400/12 μg (n = 8) FOR 12 μg (n = 2)	Run-in: 2-3 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen	127 Zentren in USA 09/2011 – 03/2013	primärer Endpunkt: keiner festgelegt sekundäre Endpunkte: Exazerbationen, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (ohne ICS-Gebrauch). Näherungsweise wurden als relevante Teilpopulation Patienten mit Schweregrad II oder III ohne ICS-Gebrauch bewertet.

d: Von den 377 Patienten der Teilpopulation für Fragestellung 1 hatten 20 (5,3 %) eine COPD der Stufe III und ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienanfang. Der einzige Patient mit COPD Stufe IV (in der Formoterol Gruppe) wurde in der Bewertung nicht berücksichtigt.

e: Fragestellung 2 umfasst Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und ICS Gebrauch.

f: Von den 415 Patienten der Teilpopulation für Fragestellung 1 hatten 7 (1,7 %) eine COPD der Stufe III und ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienanfang. Die jeweils 2 Patienten mit COPD Stufe IV in jeder relevanten Gruppe wurden in der Bewertung nicht berücksichtigt.

g: Von den 262 Patienten der Teilpopulation für Fragestellung 1 hatten 4 (1,5 %) eine COPD der Stufe III und ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienanfang.

h: Von den 336 Patienten der Teilpopulation für Fragestellung 1 hatten 9 (2,7 %) eine COPD der Stufe III und ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienanfang.

ACL: Acclidinium; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : expiratorische Einsekundenkapazität; FOR: Formoterol; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PLAC: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol

Studie	Intervention	Vergleich
ACLIFORM (M/40464/30)	Aclidinium/Formoterol 400 µg/12 µg, 2-mal täglich inhalativ (morgens und abends)	Formoterol 12 µg, 2-mal täglich inhalativ (morgens und abends)
Bedarfsmedikation: ▪ Salbutamol Bedingt erlaubte Begleitmedikation: Folgende Medikamente waren erlaubt, wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite verabreicht und voraussichtlich während der Studie in stabiler Dosis gehalten: ▪ ICS ▪ orale oder parenterale Kortikosteroide^a ▪ orale Methylxanthine (Retardform) ▪ Sauerstoff-Therapie (< 15 h/d) Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Andere COPD-Medikamente wie Anticholinergika (oral, intranasal oder parenteral) und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika mussten vor Studienanfang abgesetzt werden. ▪ Patienten vorbehandelt mit Kombinationstherapie LABA + ICS mussten in der Auswaschphase auf ICS Monotherapie umgestellt werden.		
AUGMENT (LAC-MD-36) mit der Verlängerungs- studie LAC-MD-36	Aclidinium/Formoterol 400 µg/12 µg, 2-mal täglich inhalativ (morgens und abends)	Formoterol 12 µg, 2-mal täglich inhalativ (morgens und abends)
Bedarfsmedikation: ▪ Salbutamol oder Albuterol Bedingt erlaubte Begleitmedikation: Folgende Medikamente waren erlaubt, wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite in stabiler Dosis verabreicht: ▪ ICS ▪ orale oder parenterale Kortikosteroide^a ▪ orale Methylxanthine (Retardform) ▪ Sauerstoff-Therapie (< 15 h/d) Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Andere COPD-Medikamente wie Anticholinergika (oral, intranasal oder parenteral) und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika mussten vor Studienanfang abgesetzt werden. ▪ Patienten vorbehandelt mit Kombinationstherapie LABA + ICS mussten in der Auswaschphase auf ICS Monotherapie umgestellt werden		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
LAC-MD-32	Aclidinium/Formoterol 400 µg/12 µg, 2-mal täglich inhalativ (morgens und abends)	Formoterol 12 µg, 2-mal täglich inhalativ (morgens und abends)
Bedarfsmedikation: ▪ Albuterol Bedingt erlaubte Begleitmedikation: Folgende Medikamente waren erlaubt, wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite in stabiler Dosis verabreicht: ▪ ICS ▪ orale oder parenterale Kortikosteroide^a ▪ orale Methylxanthine (Retardform) ▪ Sauerstoff-Therapie (< 15 h/d) Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Andere COPD-Medikamente wie Anticholinergika (oral, intranasal oder parenteral) und langwirksame, Beta-2-Sympathomimetika mussten vor Studienanfang abgesetzt werden. ▪ Patienten vorbehandelt mit Kombinationstherapie LABA + ICS mussten in der Auswaschphase auf ICS Monotherapie umgestellt werden		
a: maximale Dosis äquivalent zu Prednison: 10 mg/Tag oder 20 mg alle 2 Tage COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die 3 eingeschlossenen Studien (LAC-MD-32, ACLIFORM und AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36) sind doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien. Die Studiendauer betrug 24 Wochen (ACLIFORM, AUGMENT) und 52 Wochen (LAC-MD-32, AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD, d. h. der Schweregradstufen II und III. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen.

Alle 3 Studien untersuchten den Vergleich jeweils einer morgendlichen und abendlichen Inhalation der Fixkombination aus 400 µg Aclidinium und 12 µg Formoterol gegenüber 12 µg Formoterol, wobei das Randomisierungsverhältnis jeweils 1:1 und 2:1 (LAC-MD-32) betrug. Die Studien ACLIFORM und AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36 waren 5-armig und enthielten zusätzliche Behandlungsarme, die für die Nutzenbewertung nicht relevant sind und daher nicht weiter betrachtet werden.

Zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation konnten die Patienten ihre COPD mit den kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Salbutamol bzw. Albuterol als Notfallmedikation behandeln. Eine Behandlung mit oralen und parenteralen Kortikosteroiden, Methylxanthinen (als Retardform) sowie eine Sauerstofftherapie unter 15 h/d konnte als Begleittherapie fortgeführt werden, sofern sie seit mindestens 4 Wochen vor Visite 1 mit einer stabilen Dosis

bestand. Dies galt auch für die Einnahme von ICS. Bronchodilatoren wie Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika mussten – abgesehen von der Notfallmedikation – vor Studienanfang abgesetzt werden.

Eine Behandlung mit ICS konnte somit in allen 3 Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Die Behandlung entsprach folglich bei einem Großteil der Studienteilnehmer nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Daher dienen analog dem Vorgehen des pU Analysen von Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen als Grundlage der Bewertung (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Bewertung der vorhandenen Daten zur Beobachtungsdauer 52 Wochen

Für die Studie AUGMENT liegen sowohl Ergebnisse zum Ende der Studie nach 24 Wochen vor, als auch Ergebnisse inkl. der Verlängerungsstudie LAC-MD-36, also für eine Beobachtungsdauer von 52 Wochen. Die 52-Wochen-Ergebnisse der Studie AUGMENT/LAC-MD-36 weisen aufgrund einer hohen Abbruchrate ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitte 2.3.2.2 und 2.7.2.4.2). Zudem lagen für einige Endpunkte keine Daten vor. Daher werden diese Ergebnisse nur ergänzend in Anhang A dargestellt.

Die Ergebnisse der 52-Wochen-Studie LAC-MD-32 wurden, soweit dies sinnvoll war, mit denen der beiden 24-Wochen-Studien ACLIFORM und AUGMENT in Meta-Analysen zusammengefasst (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.3.2.2 Charakterisierung der Studienpopulationen

2.3.2.2.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patienten der relevanten Teilpopulationen der eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Dauer der COPD [Jahre]	Raucher- status [Raucher / Ex- Raucher]	Rauchen [Packungs- jahre]	Therapie- abbrecher
		MW (SD)	%	MW (SD)	%	MW (SD)	n (%)
ACLIFORM							
ACL/FOR	182	63 (9)	32 / 68	7,8 (6,3)	54 / 46	40,2 (19,2)	18 (9,9)
FOR	195	63 (8)	32 / 68	7,8 (6,3)	50 / 50	42,0 (21,0)	26 (13,3)
AUGMENT / LAC-MD-36							AUGMENT:
ACL/FOR	214	64 (9)	48 / 52	8,6 (6,6)	54 / 46	52,0 (24,9)	46 (21,5) ^b
FOR	201	62 (9)	46 / 54	8,0 (6,0)	61 / 39	52,4 (23,3)	36 (17,9) ^b
							AUGMENT / LAC-MD-36 ^c :
ACL/FOR							106 (49,5) ^d
FOR							93 (46,3) ^d
LAC-MD-32							
ACL/FOR	221	62 (10)	44 / 56	8,0 (6,7)	58 / 42	49,6 (25,1)	59 (26,7)
FOR	115	63 (10)	41 / 59	7,4 (5,6)	50 / 50	54,4 (31,1)	37 (32,2)
a: Anzahl randomisierter Patienten, alle Prozentangaben außer für Therapieabbrecher basieren auf der ITT-Population. b: Therapieabbrecher nach 24 Wochen. c: Aufgrund des hohen Anteils an Therapieabbrechern der Studie AUGMENT/LAC-MD-36 über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen werden die entsprechenden Ergebnisse nur ergänzend in Anhang A dargestellt. d: Abbrecher nach 52 Wochen inklusive der Patienten, die nicht weiter in die Verlängerung eingegangen sind. Von den Randomisierten in der Studie AUGMENT haben 168 der 214 Patienten der Aclidinium/Formoterol-Gruppe und 165 der 201 Patienten in der Formoterol-Gruppe die ersten 24 Wochen der Studie abgeschlossen. 39 (18,2 %) Patienten in der Aclidinium/Formoterol-Gruppe und 32 (15,9 %) Patienten in der Formoterol-Gruppe haben am Ende der Studie AUGMENT auf eine Teilnahme an der Verlängerungsstudie verzichtet. Abbrecherzahl und Prozentangaben sind selbst berechnet. ACL: Aclidinium; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FOR: Formoterol; ITT: intention to treat; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich							

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie Schweregrad ^a Gruppe	N	COPD-Exazerbationen im Vorjahr vor Screening n (%)		
		0	1	≥ 2
ACLIFORM				
Stufe II				
ACL/FOR	124	87 (70,2)	27 (21,8)	10 (8,1)
FOR	132	101 (76,5)	23 (17,4)	8 (6,1)
Stufe III				
ACL/FOR	58	32 (55,2)	14 (24,1)	12 (20,7) ^b
FOR	63	36 (57,1)	19 (30,2)	8 (12,7) ^b
AUGMENT / LAC-MD-36				
Stufe II				
ACL/FOR	137	114 (83,2)	16 (11,7)	7 (5,1)
FOR	130	105 (80,8)	17 (13,1)	8 (6,2)
Stufe III				
ACL/FOR	74	59 (79,7)	12 (16,2)	3 (4,1) ^b
FOR	68	54 (79,4)	10 (14,7)	4 (5,9) ^b
LAC-MD-32				
Stufe II				
ACL/FOR	134	113 (84,3)	13 (9,7)	8 (6,0)
FOR	66	50 (75,8)	12 (18,2)	4 (6,1)
Stufe III				
ACL/FOR	85	67 (78,8)	13 (15,3)	5 (5,9) ^b
FOR	47	34 (72,3)	9 (19,1)	4 (8,5) ^b
a: Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV ₁): 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % entspricht Stufe II, 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % entspricht Stufe III [3].				
b: Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr sind nicht relevant für die Fragestellung 1. Der pU hat jedoch nur eine Auswertung inklusive dieser Patienten vorgelegt (Patienten mit Schweregrad II oder III ohne ICS-Gebrauch). Diese Population wurde dennoch näherungsweise als relevante Teilpopulation bewertet, weil der Anteil der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr hinreichend gering ist.				
ACL: Aclidinium; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; FOR: Formoterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: Anzahl Patienten in der Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (COPD-Vormedikation) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	COPD-Vormedikation, die während der Studie weitergenommen werden durfte n (%)		
		Xanthine	Sauerstofftherapie	Systemische Kortikosteroide
ACLIFORM				
ACL/FOR	182	16 (8,8)	0 (0,0)	4 (2,2)
FOR	195	24 (12,3)	1 (0,5)	2 (1,0)
AUGMENT / LAC-MD-36				
ACL/FOR	211	1 (0,5)	9 (4,3)	1 (0,5)
FOR	198	0 (0,0)	10 (5,1)	1 (0,5)
LAC-MD-32				
ACL/FOR	219	1 (0,5)	3 (1,4)	2 (0,9)
FOR	113	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
ACL: Aclidinium; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FOR: Formoterol; N: Anzahl Patienten in der Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Die bewerteten Teilpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1 enthalten gemäß der Auswertung des pU alle Patienten mit COPD Stufe II und III, die keine Begleittherapie mit ICS erhielten.

Die Patienten dieser Teilpopulation waren im Mittel etwa 63 Jahre alt, seit ca. 8 Jahren an COPD erkrankt und rund 60 % der Patienten waren Männer. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten waren beim Studieneinschluss aktive Zigarettenraucher. Insgesamt wiesen sie im Mittel 40 (ACLIFORM) bis über 50 Packungsjahre auf.

Mit etwa 60 bis 70 % stellen die Patienten mit COPD Stufe II die größte Gruppe. Der Anteil an Patienten mit COPD Stufe III ist mit 40 % in der Studie LAC-MD-32 am höchsten. Bedingt durch die Einschlusskriterien der Studien gab es insgesamt nur 4 Studienteilnehmer mit COPD Stufe IV, die gemäß dem Vorgehen des pU nicht für die Bewertung der Fragestellung 1 berücksichtigt werden. Es liegen somit keine Daten von Patienten mit COPD Stufe IV zur Beantwortung der Fragestellung 1 vor. Über 90 % der Teilnehmer hatten im Vorjahr keine oder nur 1 Exazerbation. Bei den Patienten mit 2 oder mehr Exazerbationen zeigt sich der Unterschied zwischen der Fragestellung 1 dieser Nutzenbewertung und dem entsprechenden Vorgehen des pU. So befinden sich in der vom pU dargestellten Teilpopulation (Patienten ohne ICS-Begleittherapie) auch 36 Patienten, die eine COPD der Stufe III und zugleich 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr hatten. Diese sind daher für die Fragestellung 1 nicht relevant. Insgesamt handelt es sich dabei jedoch je nach Studie nur um 1,7 bis maximal 5,3 % (ACLIFORM) der in die relevante Teilpopulation randomisierten Patienten. Daher wird die vom pU ausgewertete Teilpopulation für Fragestellung 1

näherungsweise als verwendbar für die Nutzenbewertung eingeschätzt und die entsprechenden Analysen werden in die Bewertung eingeschlossen.

Zu der vom pU dargestellten Teilpopulation gehören auch 45 Patienten, die eine COPD der Stufe II und zugleich 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr hatten. Diese gehören zu dem vom G-BA festgelegten Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 und sind daher für diese Fragestellung relevant.

Der Anteil der Patienten mit einer auch während der Studie erlaubten Vormedikation mit Einfluss auf die COPD-Erkrankung bewegt sich zumeist unter 5 Prozent. Lediglich in der Studie ACLIFORM nahmen rund 10 % der Teilnehmer begleitend Xanthine ein.

Insgesamt zeigen sich für die Teilpopulation der Fragestellung 1 für keine der Patienteneigenschaften für die Bewertung relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Der Anteil der Therapieabbrecher spiegelt die Studiendauer wider und liegt gruppenübergreifend bei den 52-Wochen-Studien im Bereich von 30 % (LAC-MD-32) bis knapp 50 % (AUGMENT/LAC-MD-36), also etwa doppelt so hoch wie bei den beiden 24-Wochen-Studien ACLIFORM und AUGMENT. Aufgrund der hohen Abbruchrate der Studie AUGMENT/LAC-MD-36 weisen deren Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Zudem lagen für einige Endpunkte keine Daten vor. Daher werden diese Ergebnisse nur ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.3.2.2.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen die Charakteristika der Patienten der relevanten Teilpopulationen der eingeschlossenen Studien für Fragestellung 2.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Acidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Dauer der COPD [Jahre]	Raucher- status [Raucher / Ex-Raucher]	Rauchen [Packungs- jahre]	Krankheits- schweregrad [COPD- Stufen] ^b	COPD- Exazerbationen im Vorjahr vor Screening	Therapie- abbrecher
		MW (SD)	%	MW (SD)	%	MW (SD)	n (%) III / IV	n (%) ≥ 2	n (%)
ACLIFORM									
ACL/FOR + ICS	20	63 (8)	35 / 65	10,5 (6,8)	30 / 70	38,2 (16,1)	20 (100) / 0 (0)	20 (100)	1 (5)
FOR + ICS	11	62 (9)	45 / 55	10,1 (5,9)	45 / 55	41,8 (19,8)	11 (100) / 0 (0)	11 (100)	1 (9)
AUGMENT / LAC-MD-36 ^c									
ACL/FOR + ICS	6	67 (5)	50 / 50	9,3 (5,6)	50 / 50	48,1 (18,4)	6 (100) / 0 (0)	6 (100)	1 (16,7) ^e
FOR + ICS	10	62 (7) ^d	89 / 11 ^d	9,9 (8,5)	56 / 44	45,8 (20,1)	9 (100) ^d / 0 (0)	9 (100) ^d	4 (40,0) ^e
									AUGMENT:
									AUGMENT / LAC-MD-36
ACL/FOR + ICS									4 (66,7) ^f
FOR + ICS									5 (50,0) ^f
LAC-MD-32									
ACL/FOR + ICS	8	64 (9)	88 / 13 ^g	8,3 (4,9)	38 / 63 ^g	48,4 (22,2)	8 (100) / 0 (0)	8 (100)	4 (50)
FOR + ICS	2	60 (8)	100 / 0	5,0 (2,8)	0 / 100	30,0 (14,1)	2 (100) / 0 (0)	2 (100)	2 (100)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV_1): $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ entspricht Stufe III, $FEV_1 < 30\%$ entspricht Stufe IV [3].
c: Die in der Studie LAC-MD-36 eingeschlossenen Patienten werden in der Charakteristika-Tabelle nicht separat dargestellt, da nur die gesamte ITT-Population der Studie AUGMENT/LAC-MD-36 über 52 Wochen für die Bewertung relevant ist.
d: Angaben für die ITT, N = 9
e: Therapieabbrecher nach 24 Wochen
f: Abbrecher nach 52 Wochen inklusive der Patienten, die nicht weiter in die Verlängerung eingegangen sind. Von den Randomisierten in der Studie AUGMENT haben 5 von 6 Patienten der Aclidinium/Formoterol-Gruppe und 6 von 10 Patienten der Formoterol-Gruppe die ersten 24 Wochen der Studie abgeschlossen. 3 Patienten in der Aclidinium/Formoterol-Gruppe und 1 Patient in der Formoterol-Gruppe haben am Ende der Studie AUGMENT auf eine Teilnahme an der Verlängerungsstudie verzichtet. In der Verlängerung hat kein Patient die Therapie abgebrochen. Abbrecherzahl und Prozentangaben sind selbst berechnet.
g: > 100 % wegen Rundung
ACL: Aclidinium; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : expiratorische Einsekundenkapazität; FOR: Formoterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: intention to treat; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (COPD-Vormedikation) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Studie Gruppe	N	COPD-Vormedikation, die während der Studie weitergenommen werden durfte n (%)		
		Xanthine	Sauerstofftherapie	Systemische Kortikosteroide
ACLIFORM				
ACL/FOR + ICS	20	6 (30,0)	0 (0)	0 (0)
FOR + ICS	11	4 (36,4)	1 (9,1)	1 (9,1)
AUGMENT / LAC-MD-36				
ACL/FOR + ICS	6	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FOR + ICS	9	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)
LAC-MD-32				
ACL/FOR + ICS	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FOR + ICS	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ACL: Aclidinium; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FOR: Formoterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: Anzahl Patienten in der Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Die relevante Teilpopulation der 3 eingeschlossenen Studien für Fragestellung 2 enthält ausschließlich Patienten mit COPD Stufe III und 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr. Alle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit ICS. Dabei handelt es sich um eine kleine Teilpopulation mit insgesamt nur 57 Patienten.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studien gab es keinen einzigen Studienteilnehmer mit COPD Stufe IV in der relevanten Teilpopulation. Es liegen somit keine Daten von Patienten mit COPD Stufe IV zur Beantwortung der Fragestellung 2 vor.

Unterschiede der Patientencharakteristika gegenüber denen der Fragestellung 1 sind nur schwer zu interpretieren, da diese nicht durch den anderen Krankheitszustand sondern allein durch die geringen Fallzahlen bedingt sein könnten. Vor diesem Hintergrund lässt sich allenfalls feststellen, dass in der Teilpopulation zur Fragestellung 2 in den Studien AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 der Anteil Frauen größer ist und dass in den Studien ACLIFORM und AUGMENT/LAC-MD-36 die Patienten im Mittel bereits ein Jahr länger unter COPD leiden als in der Teilpopulation zur Fragestellung 1.

Auch die schlechte Vergleichbarkeit von Studienarmen innerhalb der Studien und von Studien untereinander insbesondere hinsichtlich der Verteilung des Geschlechts dürfte eher auf die kleinen Fallzahlen als auf mangelhafte Randomisierung zurückzuführen sein.

Zusammenfassend ist jedoch festzustellen, dass bei der Interpretation von Effekten in der Teilpopulation zur Fragestellung 2 die genannten Punkte beachtet werden müssen.

Die großen Unterschiede im Anteil der Therapieabbrecher in den einzelnen Studien und Studienarmen dürfte ebenfalls von den kleinen Fallzahlen beeinflusst sein. Obwohl während der Verlängerungsstudie der Studie AUGMENT, der LAC-MD-36, kein weiterer Patient abbrach, war die Gesamtrate der Therapieabbrecher sehr hoch, da nur 9 von 16 also lediglich 56 % der relevanten Patienten an der Verlängerung teilnahmen. Aufgrund dieses hohen Anteils an Therapieabbrechern und der Tatsache, dass für einige Endpunkte keine Daten vorlagen, werden diese Ergebnisse – analog zur Fragestellung 1 – nur ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 13 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene unter Berücksichtigung der jeweils relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 und 2.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf Basis der relevanten Teilpopulation für die jeweilige Fragestellung – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol (+ ICS) vs. Formoterol (+ ICS)

Fragestellung Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Fragestellung 1: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol							
ACLIFORM ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31) ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT mit der Verlänge- rungsstudie LAC-MD-36 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	hoch ^b
LAC-MD-32 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fragestellung 2: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS							
ACLIFORM ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31) ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	hoch ^b
AUGMENT mit der Verlänge- rungsstudie LAC-MD-36 ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	hoch ^b
LAC-MD-32 ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	hoch ^b
a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde auf Basis der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 durchgeführt.							
b: hoher Anteil an Therapieabbrechern							
c: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde auf Basis der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 2 durchgeführt.							
ICS: inhalative Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für Fragestellung 1 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings beim Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht zwischen den Teilpopulationen der beiden Fragestellungen differenziert.

Die Bewertung der zweiten untersuchten Teilpopulation weicht von der der Fragestellung 1 und somit von der Bewertung des pU ab. Für Fragestellung 2 wird auch für die Studien AUGMENT und LAC-MD-32 wegen eines hohen Anteils an Therapieabbrechern das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingeschätzt, da sich dies auf alle Endpunkte auswirkt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - COPD-Symptome (TDI)
 - COPD-Symptome (E-RS)
 - moderate Exazerbationen (HCRU)
 - schwere Exazerbationen (HCRU)
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Scale 5-dimension visuelle Analogskala – EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol (+ ICS) vs. Formoterol (+ ICS)

Fragestellung Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	COPD-Symptome – TDI	COPD-Symptome – E-RS	moderate Exazerbationen (HCRU)	schwere Exazerbationen (HCRU)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ	Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	SUE	Abbruch wegen UE
Fragestellung 1: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol									
ACLIFORM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
AUGMENT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja
AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36	ja	nein ^b	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^a	ja	ja
LAC-MD-32	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja
Fragestellung 2: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS									
ACLIFORM	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja
AUGMENT	ja	nein ^b	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^a	ja	ja
AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^a	ja	ja
LAC-MD-32	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja
a: der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben b: keine verwertbaren Daten vorhanden COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; HCRU: Health Care Resource Utilization; ICS: inhalative Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus									

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol (+ ICS) vs. Formoterol (+ ICS)

Fragestellung Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	COPD-Symptome – TDI	COPD-Symptome – E-RS	moderate Exazerbationen (HCRU)	schwere Exazerbationen (HCRU)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ	Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	SUE	Abbruch wegen UE
Fragestellung 1: Acclidinium/Formoterol vs. Formoterol										
ACLIFORM ^a	N	N	N	N	H ^b	H ^b	N	N	N	N
AUGMENT (LAC-MD-31) ^a	N	N	N	N	H ^b	H ^b	N	– ^c	N	N
AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ^a	H ^d	H ^d	– ^e	– ^e	H ^d	H ^d	– ^e	– ^c	H ^d	H ^d
LAC-MD-32 ^a	N	N	– ^c	– ^c	N	N	– ^c	– ^c	N	N
Fragestellung 2: Acclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS										
ACLIFORM ^f	N	N	H ^g	– ^h	H ^b	H ^b	H ^g	N	N	N
AUGMENT (LAC-MD-31) ^f	H ^d	H ^d	– ⁱ	– ^h	H ^{b, d}	H ^{b, d}	– ⁱ	– ^c	H ^d	H ^d
AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ^f	H ^d	H ^d	– ^e	– ^h	– ^e	– ^e	– ^e	– ^c	H ^d	H ^d
LAC-MD-32 ^f	H ^d	H ^d	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d
a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde auf Basis der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 durchgeführt.										
b: Die präsentierten Analysen weichen von den a priori geplanten Analysen ab, ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.										
c: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.										
d: hoher Anteil von Therapieabbrechern										
e: keine verwertbaren Daten für den 52-Wochen-Zeitraum										
f: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde auf Basis der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 2 durchgeführt.										
g: Anteil durch LOCF ersetzter Werte unklar										
h: keine Daten für die in der Bewertung verwendete Responseschwelle (Scorereduktion um ≥ 3,35 Punkte)										
i: keine verwertbaren Daten, da inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips (Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung > 30 Prozent oder Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung > 15 Prozentpunkte)										
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; H: hoch; HCRU: Health Care Resource Utilization; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: intention to treat; LOCF: last observation carried forward; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St George’s Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus										

Diese Bewertung entspricht der Einschätzung des pU bis auf folgende Punkte: Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Exazerbationen (HCRU) in den Studien ACLIFORM und AUGMENT wird für beide Fragestellungen als hoch eingestuft, da vom pU nicht die geplante Auswertung für die relevanten Teilpopulationen vorgelegt wurde.

Zudem wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Mortalität, EQ-5D VAS, SUE und Abbruch wegen UE in der Studie ACLIFORM auch für Fragestellung 2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht nicht der generellen Einschätzung des pU, dass alle Endpunkte für die Fragestellung 2 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten potenziell hoch verzerrt seien.

2.4.3 Ergebnisse

Methodik zur Informationssynthese

Die Ergebnisse der 52-Wochen-Studie LAC-MD-32 wurden mit denen der beiden 24-Wochen-Studien ACLIFORM und AUGMENT in Meta-Analysen zusammengefasst. Beim Auftreten von bedeutsamer Heterogenität in der Meta-Analyse wurde die unterschiedliche Studiendauer als möglicher erklärender Faktor in Betracht gezogen. Die Studiendauer war jedoch in keinem Fall geeignet, aufgetretene Heterogenität zu erklären. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse der Studie LAC-MD-32 bei den eingeschlossenen Endpunkten nicht metaanalytisch mit denen der Studien ACLIFORM und AUGMENT zusammengefasst hat. Der pU gibt keine Begründung dafür an, dass er – abgesehen von einem nicht in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkt – keine metaanalytischen Zusammenfassungen inklusive der Studie LAC-MD-32 durchgeführt hat. Die Forest Plots aller selbst gerechneten Meta-Analysen finden sich in Anhang B.

Für die Studie AUGMENT liegen sowohl Ergebnisse zum Ende der Studie nach 24 Wochen vor, als auch Ergebnisse inkl. der Verlängerungsstudie LAC-MD-36, also für eine Beobachtungsdauer von 52 Wochen. Die 52-Wochen-Ergebnisse der Studie AUGMENT/LAC-MD-36 weisen aufgrund einer Abbruchrate von knapp 50 % ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Zudem lagen nicht für alle Endpunkte Daten für den 52-Wochen-Zeitraum vor. Daher wurden diese Ergebnisse nur ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.4.3.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Aclidinium/Formoterol gegenüber Formoterol bei Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr zusammen. Für Patienten mit COPD Stufe IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Auswertung der binären Endpunkte TDI, E-RS und SGRQ

Bei der Auswertung der binären Endpunkte TDI, E-RS und SGRQ der Fragestellung 1 hat der pU ein primär geplantes Regressionsmodell durchgeführt, welches über eine zusätzliche

Analyse alle verfügbaren Informationen berücksichtigt. Diese Analyse wird als adäquat bewertet und fließt in die Bewertung ein, da sie in der vorliegenden Situation ein geringeres Verzerrungspotenzial aufweist als die Berechnung von relativen Risiken auf Basis von Vierfeldertafeln (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Da es sich bei dem hieraus resultierenden Effektschätzer um ein Odds Ratio handelt und die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf dem relativen Risiko basiert, werden für alle signifikanten Effekte zusätzlich die relativen Risiken (auf Basis des Odds Ratios und dem geschätzten Basisrisiko in der Vergleichsgruppe, wobei alle Abbrecher als Non-Responder gewertet wurden) neu berechnet (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität – einschließlich Ergebnissen aus primär geplanten Regressionsmodellen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Aclidinium/ Formoterol		Formoterol		Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI] ^a
Morbidity						
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^b						
ACLIFORM	182	115 ^c (63,2) ^d	195	106 ^c (54,4) ^d	1,41 [0,80; 2,47] ^e ; 0,233	
AUGMENT	211	100 ^c (47,4) ^d	198	83 ^c (41,9) ^d	1,72 [0,97; 3,02] ^e ; 0,062	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					1,54 [1,04; 2,29] ^f ; 0,033	1,22 [1,04; 1,44]; 0,017 ^g
COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder) ^h						
ACLIFORM	182	67 ^c (36,8) ^d	194	57 ^c (29,4) ^d	1,60 [0,93; 2,76] ^e ; 0,088	
AUGMENT	211	80 ^c (37,9) ^d	198	51 ^c (25,8) ^d	1,89 [1,14; 3,14] ^e ; 0,014	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					1,75 [1,21; 2,53] ^f ; 0,003	1,45 [1,16; 1,81]; 0,001 ^g
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SGRQ-Responder ⁱ						
ACLIFORM	182	93 ^c (51,1) ^d	195	97 ^c (49,7) ^d	1,05 [0,59; 1,85] ^e ; 0,869	
AUGMENT	211	100 ^c (47,4) ^d	198	75 ^c (37,9) ^d	1,70 [0,94; 3,08] ^e ; 0,078	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					1,34 [0,89; 2,02] ^f ; 0,164	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – einschließlich Ergebnissen aus primär geplanten Regressionsmodellen) – RCT, direkter Vergleich: Acridinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

a: Die RR werden für die Bestimmung des Zusatznutzens auf Basis des Odds Ratios und dem geschätzten Basisrisiko in der Vergleichsgruppe selbst berechnet, wobei alle Abbrecher als Non-Responder gewertet wurden, und werden nur bei signifikanten OR dargestellt. b: Patienten mit TDI-Gesamtscore ≥ 1 c: Patienten, die zum Studienende einen Response hatten. Diese Zahlen dienen nur zur Information und wurden weder zur Kalkulation des Odds Ratios noch des relativen Risikos verwendet. d: Prozentwert selbst berechnet auf Basis der ITT Population. e: Odds Ratio ermittelt durch a priori definiertes logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [4] auf Basis der ITT-Population f: Berechnet aus IPD-Meta-Analyse g: Eigene Berechnung des RR basierend auf dem angegebenen Effektmaß OR und dem Basisrisiko der Kontrollgruppe (Ersetzung aller Abbrecher durch Non-Response). h: E-RS-Gesamtscore Responder: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte i: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore ≥ 4 COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; TDI: Transition Dyspnea Index; vs.: versus
--

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie	Aclidinium/ Formoterol		Formoterol		Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Studie					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ACLIFORM	182	0 (0)	195	1 (0,5)	k. A.
AUGMENT	211	1 (0,5)	198	0 (0)	k. A.
LAC-MD-32	220	2 (0,9)	115	0 (0)	k. A.
Gesamt					1,41 [0,23; 8,65]; 0,708 ^a
Morbidität					
moderate Exazerbationen (HCRU)					
ACLIFORM	182	9 (4,9)	195	22 (11,3)	0,44 [0,21; 0,93]; 0,031 ^b
AUGMENT	211	23 (10,9)	198	18 (9,1)	1,20 [0,67; 2,15]; 0,543 ^b
LAC-MD-32	220	44 (20,0)	115	25 (21,7)	0,92 [0,59; 1,42]; 0,708 ^b
Gesamt					Heterogenität ^a : Q = 4,46; df = 2; p = 0,108; I ² = 55,1 %
schwere Exazerbationen (HCRU)					
ACLIFORM	182	2 (1,1)	195	1 (0,5)	2,14 [0,20; 23,43]; 0,532 ^b
AUGMENT	211	1 (0,5)	198	4 (2,0)	0,23 [0,03; 2,08]; 0,193 ^b
LAC-MD-32	220	7 (3,2)	115	8 (7,0) ^c	0,46 [0,17; 1,23]; 0,121 ^{b, c}
Gesamt					0,50 [0,22; 1,17]; 0,109 ^a
Nebenwirkungen					
UE					
ACLIFORM	182	88 (48,4)	195	106 (54,4)	
AUGMENT	211	132 (62,6)	198	106 (53,5)	
LAC-MD-32	220	149 (67,7)	115	76 (66,1)	
SUE					
ACLIFORM	182	9 (4,9)	195	10 (5,1)	0,96 [0,40; 2,32]; 0,935
AUGMENT	211	12 (5,7)	198	4 (2,0)	2,82 [0,92; 8,58]; 0,069
LAC-MD-32	220	23 (10,5)	115	13 (11,3)	0,92 [0,49; 1,76]; 0,811
Gesamt					1,21 [0,65; 2,22]; 0,548 ^a
Abbruch wegen UE					
ACLIFORM	182	4 (2,2)	195	5 (2,6)	0,86 [0,23; 3,14]; 0,816
AUGMENT	211	13 (6,2)	198	6 (3,0)	2,03 [0,79; 5,25]; 0,142
LAC-MD-32	220	14 (6,4)	115	6 (5,2)	1,22 [0,48; 3,09]; 0,675
Gesamt					1,38 [0,77; 2,50]; 0,282 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung aus Meta-Analyse
b: Effekt aus logistischem Regressionsmodell
c: Diskrepanzen zwischen Angaben im Modul 4 A und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Werte stammen aus Zusatzanalysen des pU in Modul 5.
HCRU: Health Care Resource Utilization; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität: Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Aclidinium/Formoterol			Formoterol			Aclidinium/ Formoterol vs. Formoterol MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
ACLIFORM	182	65,59 (16,85)	4,92 (1,05)	195	65,60 (15,76)	4,32 (1,01)	0,60 [−2,23; 3,43]; 0,677
AUGMENT	Endpunkt nicht erhoben						
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Ergebnisse aus MMRM Modell							
EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität***COPD-Symptome (TDI-Responder)***

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol. Dieser zeigte nur eine geringfügige Effektstärke (siehe Abschnitt 2.5.1.1.1). Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad. Dies hat zur Folge, dass eventuelle Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts auf Basis der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.1. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergibt sich weder für die Patienten mit COPD Stufe II noch für die Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt TDI-Responder nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der sowohl für die Patienten mit COPD Stufe II als auch für die mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

COPD-Symptome (E-RS-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder – verteilungsbasierte Response-schwelle: Gesamtscorereduktion um $\geq 3,35$ Punkte) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad. Dies hat zur Folge, dass eventuelle Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts auf Basis der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.1. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergeben sich für den Anteil der E-RS-Responder ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Stufe II und ein Beleg für einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Der pU kommt auf Basis einer anderen Responseschwelle (Gesamtscorereduktion um ≥ 2 Punkte) zu ähnlichen Ergebnissen, beansprucht aber sowohl für die Patienten mit COPD Stufe II und als auch für die mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr einen Beleg für einen Zusatznutzen.

Moderate Exazerbationen (HCRU)

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit moderaten Exazerbationen (HCRU) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen

Studien eine bedeutsame nicht erklärbare Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für moderate Exazerbationen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt Rate moderater Exazerbationen finden sich in Anhang A in Tabelle 35.

Schwere Exazerbationen (HCRU)

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen (HCRU) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad. Dies hat zur Folge, dass eventuelle Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts auf Basis der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.1. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergibt sich für den Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen (HCRU) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus diesem Endpunkt keinen Zusatznutzen in Fragestellung 1 ableitet.

Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt Rate schwerer Exazerbationen finden sich in Anhang A in Tabelle 35.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Studie ACLIFORM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den beiden anderen Studien wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-Responder

Für den Endpunkt SGRQ-Responder zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Anteil SGRQ-Responder nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für SUE und Abbruch wegen UE nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3.2 Fragestellung 2 Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Aclidinium/Formoterol gegenüber Formoterol bei Patienten mit COPD Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr zusammen. Für Patienten mit COPD Stufe IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Auswertung der binären Endpunkte TDI, E-RS und SGRQ

Bei der Auswertung der binären Endpunkte TDI, E-RS und SGRQ der Fragestellung 2 wurde ein logistisches Regressionsmodell für korrelierte Daten auf Basis von GEE (Generalized estimating equation) durchgeführt. Bei dem Effektschätzer dieser Analyse handelt es sich um ein Odds Ratio, sodass eine zusätzliche Berechnung des relativen Risikos für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens grundsätzlich notwendig gewesen wäre. Da sich jedoch für keinen der binären Endpunkte ein signifikanter Effekt ergab, wurde darauf verzichtet (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Ergebnisse aus logistischer Regression für korrelierte Daten [GEE-Modell]) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie	Aclidinium/ Formoterol + ICS		Formoterol + ICS		Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity					
COPD-Symptome (TDI-Responder ^a)					
ACLIFORM	20	12 (60,0) ^b	10	5 (50,0) ^b	1,38 [0,26; 7,26] ^c ; 0,705
AUGMENT	6	k. A. ^d	6	k. A. ^d	k. A. ^d
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben				
COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder ^e)					
ACLIFORM	20	k. A.	10	k. A.	k. A.
AUGMENT	6	k. A.	9	k. A.	k. A.
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^f					
ACLIFORM	19	9 (47,4) ^g	10	5 (50,0) ^g	0,73 [0,12; 4,24] ^c ; 0,722
AUGMENT	4	k. A. ^h	4	k. A. ^h	k. A. ^h
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben				
a: Patienten mit TDI-Gesamtscore ≥ 1					
b: Responderzahl aus LOCF Auswertung für Patienten, die mindestens einen TDI-Wert hatten					
c: Odds Ratio ermittelt durch logistische Regression für korrelierte Daten auf Basis von GEE					
d: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, da es > 15 % Differenz im Anteil der in der Auswertung nicht berücksichtigten Patienten zwischen den Armen gab.					
e: E-RS-Gesamtscore Responder: Reduktion um ≥ 3,35 Punkte					
f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore ≥ 4					
g: Responderzahl aus LOCF Auswertung für Patienten, die mindestens einen SGRQ-Wert hatten					
h: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, da < 70 % der Patienten ausgewertet wurden.					
GEE: Generalized-Estimating Equation; ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; TDI: Transition Dyspnea Index					

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Acidinium/Formoterol + ICS		Formoterol + ICS		Acidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität					
ACLIFORM	20	0 (0)	11	0 (0)	n. b.
AUGMENT	6	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	8	0 (0)	2	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
moderate Exazerbationen (HCRU)					
ACLIFORM	20	4 (20,0)	11	4 (36,4)	0,55 [0,17; 1,78]; 0,318
AUGMENT	6	2 (33,3)	9	3 (33,3)	1,00 [0,23; 4,31]; > 0,999
LAC-MD-32	8	7 (87,5)	2	1 (50,0)	1,75 [0,43; 7,17]; 0,437
Gesamt					0,91 [0,42; 1,97]; 0,819 ^a
schwere Exazerbationen (HCRU)					
ACLIFORM	20	0 (0)	11	0 (0)	n. b.
AUGMENT	6	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	8	0 (0)	2	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Nebenwirkungen					
UE					
ACLIFORM	20	10 (50,0)	11	5 (45,5)	
AUGMENT	6	5 (83,3)	9	4 (44,4)	
LAC-MD-32	8	7 (87,5)	2	0 (0)	
SUE					
ACLIFORM	20	1 (5,0)	11	0 (0)	1,71 [0,08; 38,86]; 0,572 ^b
AUGMENT	6	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	8	0 (0)	2	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Abbruch wegen UE					
ACLIFORM	20	0 (0)	11	1 (9,1)	0,19 [0,01; 4,32]; 0,172 ^b
AUGMENT	6	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	8	0 (0)	2	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
a: eigene Berechnung aus Meta-Analyse b: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur ICS: inhalative Kortikosteroide; HCRU: Health Care Ressource Utilisation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity: Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich:
Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Aclidinium/Formoterol + ICS			Formoterol + ICS			Aclidinium/ Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
ACLIFORM	16	53,00 (8,99)	5,51 (3,99)	10	58,00 (16,69)	6,08 (4,92)	−0,57 [−13,15; 12,01]; 0,928
AUGMENT				Endpunkt nicht erhoben			
LAC-MD-32				Endpunkt nicht erhoben			
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Ergebnisse aus MMRM Modell EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; ICS: inhalative Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Mortality

In keiner der Studien traten in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 Todesfälle auf. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidity

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 in der Studie ACLIFORM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den beiden anderen Studien wurde dieser Endpunkt nicht erhoben bzw. es lagen keine verwertbaren Daten vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Anteil TDI-Responder nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

COPD-Symptome (E-RS-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder) sind für Fragestellung 2 für die verteilungsbasierte Responseschwelle (Gesamtscorereduktion um $\geq 3,35$ Punkte) keine verwertbaren Daten verfügbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Anteil der E-RS-Responder nicht belegt.

Der pU stellt den Endpunkt auf Basis der verteilungsbasierten Responderschwelle nicht in Modul 4 A des Dossiers dar. Er kommt aber auf Basis einer anderen Responseschwelle (Gesamtscorereduktion um ≥ 2 Punkte) zur gleichen Einschätzung.

Moderate Exazerbationen (HCRU)

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit moderaten Exazerbationen (HCRU) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für moderate Exazerbationen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt Rate moderater Exazerbationen finden sich in Anhang A in Tabelle 36.

Schwere Exazerbationen (HCRU)

In keiner der Studien traten in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 schwere Exazerbationen auf. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für schwere Exazerbationen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt Rate schwerer Exazerbationen finden sich in Anhang A in Tabelle 36.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 in der Studie ACLIFORM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den beiden anderen Studien wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***SGRQ-Responder***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 in der Studie ACLIFORM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den beiden anderen Studien wurde dieser Endpunkt nicht erhoben bzw. es lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Anteil SGRQ-Responder nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen***SUE und Abbruch wegen UE***

In der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 aller eingeschlossenen Studien gab es jeweils insgesamt nur einen Patienten mit SUE und einen Patienten mit Abbruch wegen UE. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen für einen größeren oder geringeren Schaden von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für SUE und Abbruch wegen UE nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden für ausgewählte Merkmale die entsprechenden Subgruppen dahin gehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgende Merkmalen betrachtet:

- Geschlecht
- Altersgruppe (< 65 und ≥ 65 Jahre)
- COPD-Schweregrad (Stufe II und Stufe III)

Der pU stellt zusätzlich Untersuchungen zum Merkmal Region dar, die nicht berücksichtigt werden, da die Ländergruppenzuteilung nicht nachvollziehbar ist.

Die Subgruppenergebnisse der 52-Wochen-Studie LAC-MD-32 wurden mit denen der beiden 24-Wochen-Studien ACLIFORM und AUGMENT in Meta-Analysen zusammengefasst. Beim Auftreten von bedeutsamer Heterogenität in der Meta-Analyse wurde die unterschiedliche Studiendauer als möglicher erklärender Faktor in Betracht gezogen. Die Studiendauer war jedoch in keinem Fall geeignet, aufgetretene Heterogenität zu erklären. Dies

weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Subgruppenergebnisse der Studie LAC-MD-32 nicht mit denen der Studien ACLIFORM und AUGMENT zusammengefasst hat.

Die 52-Wochen-Ergebnisse der Studie AUGMENT/LAC-MD-36 weisen aufgrund einer Abbruchrate von knapp 50 % ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Daher werden die Ergebnisse von Subgruppenanalysen dieses Beobachtungszeitraumes, abweichend vom pU, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Die Forest Plots selbst gerechneter Meta-Analysen finden sich in Anhang B.

2.4.4.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Tabelle 22 und Tabelle 23 stellen die relevanten Ergebnisse zu Subgruppen dar bei Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Für Patienten mit COPD Stufe IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor.

Tabelle 22: Subgruppen (Morbidität – einschließlich Ergebnissen aus primär geplanten Regressionsmodellen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunkt Merkmal	Aclidinium/ Formoterol		Formoterol		Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol	
Studie Subgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI] ^a
COPD-Symptome (TDI Responder ^b)						
COPD-Schweregrad						
ACLIFORM						
Stufe II	124	74 ^c (59,7) ^d	132	72 ^c (54,5) ^d	1,25 [0,64; 2,45] ^e ; 0,522	
Stufe III	58	41 ^c (70,7) ^d	63	34 ^c (54,0) ^d	1,91 [0,67; 5,45] ^e ; 0,225	
AUGMENT						
Stufe II	137	63 ^c (46,0) ^d	130	58 ^c (44,6) ^d	1,32 [0,65; 2,66] ^e ; 0,440	
Stufe III	74	37 ^c (50,0) ^d	68	25 ^c (36,8) ^d	2,87 [1,08; 7,66] ^e ; 0,035	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					Interaktion: 0,169 ^f	
Stufe II					1,27 [0,78; 2,06] 0,332 ^f	1,12 [0,91; 1,39]; 0,292 ^g
Stufe III					2,31 [1,14; 4,68] 0,020 ^f	1,46 [1,106; 1,92]; 0,008 ^g
COPD-Symptome (E-RS-Responder ^h)						
COPD-Schweregrad						
ACLIFORM						
Stufe II	124	45 ^c (36,3) ^d	131	40 ^c (30,5) ^d	1,43 [0,74; 2,80] ^e ; 0,290	
Stufe III	58	22 ^c (37,9) ^d	63	17 ^c (27,0) ^d	2,02 [0,77; 5,25] ^e ; 0,151	
AUGMENT						
Stufe II	137	44 ^c (32,1) ^d	130	32 ^c (24,6) ^d	1,46 [0,77; 2,79] ^e ; 0,249	
Stufe III	74	36 ^c (48,6) ^d	68	19 ^c (27,9) ^d	2,97 [1,29; 6,84] ^e ; 0,010	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					Interaktion: 0,185 ^f	
Stufe II					1,46 [0,92; 2,30]; 0,106 ^f	1,29 [0,96; 1,73]; 0,095 ^g
Stufe III					2,45 [1,32; 4,56]; 0,005 ^f	1,80 [1,31; 2,47]; < 0,001 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Subgruppen (Morbidität – einschließlich Ergebnissen aus primär geplanten Regressionsmodellen) – RCT, direkter Vergleich: Acclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

a: Die RR werden für die Bestimmung des Zusatznutzens auf Basis des Odds Ratios und dem geschätzten Basisrisiko in der Vergleichsgruppe selbst berechnet, wobei alle Abbrecher als Non-Responder gewertet wurden, und werden nur bei signifikanten OR dargestellt.
b: Patienten mit TDI-Gesamtscore ≥ 1
c: Patienten, die zum Studienende einen Response hatten. Diese Zahlen dienen nur zur Information und wurden weder zur Kalkulation des Odds Ratios noch des relativen Risikos verwendet.
d: Prozentwert selbst berechnet auf Basis der ITT Population
e: Odds Ratio ermittelt durch a priori definiertes logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [4] auf Basis der ITT-Population
f: berechnet aus IPD-Meta-Analyse
g: eigene Berechnung des RR basierend auf dem angegebenen Effektmaß OR und dem Basisrisiko der Kontrollgruppe (Ersetzung aller Abbrecher durch Non-Response)
h: E-RS-Gesamtscore Responder: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TDI: Transition Dyspnea Index; vs.: versus

Tabelle 23: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Acridinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunkt Merkmal	Acridinium/Formoterol		Formoterol		Acridinium/Formoterol vs. Formoterol	
Studie Subgruppe	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
schwere Exazerbationen (HCRU)						
COPD-Schweregrad						
ACLIFORM						
Stufe II	124	2 (1,6)	132	1 (0,8)	2,13 [0,20; 23,19]	0,535
Stufe III	58	0 (0,0)	63	0 (0,0)	n. b.	n. b.
AUGMENT						
Stufe II	137	1 (0,7)	130	2 (1,5)	0,47 [0,04; 5,17]	0,541
Stufe III	74	0 (0,0)	68	2 (2,9)	0,18 [0,01; 3,77] ^b	0,151 ^c
LAC-MD-32						
Stufe II	134	3 (2,2)	68	0 (0,0)	3,58 [0,19; 68,29] ^b	0,233 ^c
Stufe III	86	4 (4,7)	47	8 (17,0) ^d	0,27 [0,09; 0,86] ^d	0,027 ^d
Gesamt					Interaktion:	0,072 ^a
Stufe II					1,38 [0,32; 5,95] ^a	0,670 ^a
Stufe III					0,26 [0,09; 0,76] ^a	0,014 ^a
a: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse b: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur c: p-Wert aus CSZ-Test [5], eigene Berechnung d: Diskrepanzen zwischen Angaben im Modul 4 A und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Werte stammen aus Zusatzanalysen des pU in Modul 5. HCRU: Health Care Resource Utilization; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter oder Schweregrad identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidity

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zeigte sich bei der gesamten Teilpopulation der Fragestellung 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Acridinium/Formoterol. Dieser zeigte nur eine geringfügige Effektstärke (siehe Tabelle 16). Es ergab sich ein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Merkmals Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der

Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Dieser zeigte nur eine geringfügige Effektstärke (siehe Abschnitt 2.5.1.1.1).

Insgesamt ergibt sich weder für die Patienten mit COPD Stufe II noch für die Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt TDI-Responder nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse so interpretiert, dass der Effekt in der Subgruppe der Patienten der COPD Stufe III „besonders stark ausgeprägt“ sei. Er beansprucht sowohl für die Patienten mit COPD Stufe II als auch für die mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr einen Beleg für einen Zusatznutzen.

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht oder Alter identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

COPD-Symptome (E-RS-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder – verteilungsbasierte Response-schwelle: Gesamtscorereduktion um $\geq 3,35$ Punkte) zeigte sich bei der gesamten Teilpopulation der Fragestellung 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol (siehe Tabelle 16). Es ergab sich ein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Merkmals Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III.

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder). Für Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich – trotz eines nicht signifikanten Effekts – ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder), weil nur ein Hinweis auf Interaktion vorliegt und das Ergebnis der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Der pU stellt den Endpunkt auf Basis der verteilungsbasierten Responderschwelle nicht in Modul 4 A des Dossiers dar. Er kommt aber auf Basis einer anderen Responseschwelle (Gesamtscorereduktion um ≥ 2 Punkte) zu ähnlichen Ergebnissen. Er stellt in der gesamten Teilpopulation der Fragestellung 1 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol fest und findet einen Beleg für Interaktion bezüglich des Merkmals Schweregrad). Der pU gibt zwar an, dass er die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) als maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens erachtet, interpretiert dies jedoch dahin gehend, dass die Subgruppe der Patienten der COPD

Stufe III „stärker profitiert“. Insgesamt beansprucht er sowohl für die Patienten mit COPD Stufe II und als auch für die mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr einen Beleg für einen Zusatznutzen.

Für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder – verteilungsbasierte Response-schwelle) wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht oder Alter identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der ankerbasierten Responseschwelle einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter findet. Der pU interpretiert diese Ergebnisse so, dass über 65-jährige Patienten der COPD Stufe II und III „besonders profitieren“. Insgesamt beansprucht er sowohl für die Patienten mit COPD Stufe II und als auch für die mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr, unabhängig von der Altersgruppe, einen Beleg für einen Zusatznutzen.

Moderate Exazerbationen (HCRU)

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit moderaten Exazerbationen (HCRU) wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter oder Schweregrad identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere Exazerbationen (HCRU)

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen (HCRU) zeigte sich bei der gesamten Teilpopulation der Fragestellung 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 17). Es zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Merkmals Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt schwere Exazerbationen (HCRU), weil das Ergebnis der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist. Für Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für schwere Exazerbationen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Meta-Analyse inkl. der Studie LAC-MD-32 für diesen Endpunkt durchführt und keine zusammenfassende Aussage der Studienergebnisse der verschiedenen Studien trifft. Er stellt fest, dass die niedrigen Fallzahlen bei der Interpretation der Ergebnisse in Betracht gezogen werden müssen. Insgesamt leitet er aus diesem Endpunkt keinen Zusatznutzen in Fragestellung 1 ab.

Für den Endpunkt schwere Exazerbationen (HCRU) wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht oder Alter identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter oder Schweregrad identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-Responder

Für den Endpunkt SGRQ-Responder wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter oder Schweregrad identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE wurde zur Fragestellung 1 keine Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter oder Schweregrad identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Eine Untersuchung der Ergebnisse der Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr auf Effektmodifikation durch den Schweregrad war nicht möglich, da keine Daten zu Patienten mit COPD Stufe IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr vorlagen.

Für keinen der eingeschlossenen Endpunkte wurde eine Effektmodifikation durch Alter oder Geschlecht identifiziert.

Der pU verzichtet auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen zur Fragestellung 2 und stellt seine entsprechenden Untersuchungen nur als Zusatzauswertungen in Modul 5 zur Verfügung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol pro Teilfragestellung auf Endpunktebene dargestellt. Dabei

werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

2.5.1.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

2.5.1.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 für Fragestellung 1 präsentierte Datenlage ergibt für Acclidinium/Formoterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Formoterol) folgende Bewertungen:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich COPD-Symptomen (E-RS-Gesamtscore-Responder) für Patienten der COPD Stufe II,
- einen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich COPD-Symptomen (E-RS-Gesamtscore-Responder) für Patienten der COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr,
- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Exazerbationen für Patienten der COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Darüber hinaus ergab sich in der gesamten relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 beim Endpunkt TDI-Responder ein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Merkmals Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III und zwar zugunsten von Acclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die Effektstärke wurde in Verbindung mit der Einstufung in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (siehe nachfolgenden Abschnitt) als geringfügig bewertet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte TDI-Responder und E-RS-Responder

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei dem TDI handelt, hängt von der Ausgangssituation der Patienten, insbesondere der Schwere ihrer Symptome bzw. der Atemnot ab. Hierfür wären neben den durchschnittlichen Werten zu Studienbeginn der gesamten für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulationen auch die Daten der Responder erforderlich, um zu prüfen, ob sich unter den Respondern im Extremfall ausschließlich Patienten eines bestimmten Symptom-Schweregrades befinden. Eine stratifizierte Auswertung der TDI-Responder nach Ausgangswert hat der pU jedoch nicht vorgelegt. Daher kann bei der Einschätzung lediglich auf die Daten zur Studienbeginn für die gesamte Teilpopulation

zurückgegriffen werden. Die entsprechenden Patienten der beiden relevanten Studien (ACLIFORM, AUGMENT) hatten einen mittleren Ausgangswert für den Dyspnea Index Wert (BDI), abhängig von Studie, COPD-Schweregrad und Studienarm, von minimal 5,7 bis maximal 6,9. Dieser Wert bildet die Atemnot der Patienten zu Studienbeginn ab, deren Veränderung mit dem TDI gemessen wird. Zur Bewertung der Endpunktkategorie wurden die entsprechenden Fragen des BDI betrachtet sowie die Größenordnung respiratorischer Symptome der Patienten gemäß der Subskala zur Atemlosigkeit des E-RS-Fragebogens. Insgesamt lässt sich auf eine eher moderate Einschränkung der Patienten schließen. Daher wurden die Ergebnisse des TDI der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Die E-RS Werte der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation bewegten sich, abhängig von Studie und Studienarm, zu Studienbeginn im Mittel zwischen 9,8 und 12,3 (COPD Stufe II) und zwischen 12,4 und 14,6 (COPD Stufe III), was laut Fragebogen eher als leichte respiratorische Symptome einzustufen ist. Aus dieser Betrachtung in Verbindung mit den erhobenen Dimensionen wurde der E-RS der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 24). In der Gesamtschau wird geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr)

Endpunktkategorie Endpunkt	Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol Ereignisanteil ^a / ggf. MW Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	ACL/FOR: 0 % bis 1 % FOR: 0 % bis 1 % RR: 1,41 [0,23; 8,65] ^d p = 0,708	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
COPD-Symptome (TDI-Responder)	ACL/FOR: 47 % bis 63 % FOR: 42 % bis 54 % RR: 1,22 [1,04; 1,44] ^e RR: 0,82 [0,69; 0,96] ^f p = 0,017	
COPD Stufe II	ACL/FOR: 46 % bis 60 % FOR: 45 % bis 55 % RR: 1,12 [0,91; 1,39] ^e p = 0,292	Zusatznutzen nicht belegt.
COPD Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	ACL/FOR: 50 % bis 71 % FOR: 37 % bis 54 % RR: 1,46 [1,106; 1,92] ^e RR: 0,68 [0,52; 0,904] ^f p = 0,008	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 1 > KI ₀ > 0,90 Zusatznutzen nicht belegt ^g
COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder)	ACL/FOR: 37 % bis 38 % FOR: 26 % bis 29 % RR: 1,45 [1,16; 1,81] ^e RR: 0,69 [0,55; 0,86] ^f p = 0,001	
COPD Stufe II	ACL/FOR: 32 % bis 36 % FOR: 25 % bis 31 % RR: 1,29 [0,96; 1,73] ^e p = 0,095 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^h
COPD Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	ACL/FOR: 38 % bis 49 % FOR: 27 % bis 28 % RR: 1,80 [1,31; 2,47] ^e RR: 0,56 [0,40; 0,76] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 > KI ₀ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol Ereignisanteil ^a / ggf. MW Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
moderate Exazerbationen	Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung	Zusatznutzen nicht belegt
schwere Exazerbationen	ACL/FOR: 1 % bis 3 % FOR: 1 % bis 7 % RR: 0,50 [0,22;1,17] ^d p = 0,109	
COPD Stufe II	ACL/FOR: 1 % bis 2 % FOR: 0 % bis 2 % RR: 1,38 [0,32; 5,95] ^d p = 0,670	Zusatznutzen nicht belegt
COPD Stufe III	ACL/FOR: 0 % bis 5 % FOR: 0 % bis 17 % RR: 0,26 [0,09; 0,76] ^d p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,9 > KI ₀ > 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	ACL/FOR: 4,9 ⁱ FOR: 4,3 ⁱ MWD: 0,60 [-2,23; 3,43] p = 0,677	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-Responder	ACL/FOR: 47 % bis 51 % FOR: 38 % bis 50 % OR: 1,34 [0,89; 2,02] ^d p = 0,164	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	ACL/FOR: 5 % bis 11 % FOR: 2 % bis 11 % RR: 1,21 [0,65; 2,22] ^d p = 0,548	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	ACL/FOR: 2 % bis 6 % FOR: 3 % bis 5 % RR: 1,38 [0,77; 2,50] ^d p = 0,282	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) (Fortsetzung)

a: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
d: eigene Berechnung aus Meta-Analyse
e: eigene Berechnung des RR basierend auf dem angegebenen Effektmaß OR und dem Basisrisiko der Kontrollgruppe (Ersetzung aller Abbrecher durch Non-Response)
f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen
g: Der Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.
h: Da lediglich ein Hinweis auf Interaktion vorlag, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens aus dem Effekt der Gesamtpopulation abgeleitet. Für die Gesamtpopulation lag die KI _o zwischen 0,9 und 0,80.
i: mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn
ACL: Aclidinium; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; FOR: Formoterol; KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.1.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 25 und Tabelle 26 fassen die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen.

Tabelle 25: Patienten mit COPD der Stufe II: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf Zusatznutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: E-RS)	–
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms	

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit COPD der Stufe II in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (E-RS).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit COPD der Stufe II einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol.

Tabelle 26: Patienten mit COPD der Stufe III mit < 2 Exazerbationen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: E-RS)	–
Hinweis auf Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: schwere Exazerbationen)	–
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms	

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zeigen sich in der Gruppe der Patienten mit COPD der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr in der Gesamtschau auf Endpunktebene insgesamt 2 positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (schwere Exazerbationen) und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (E-RS).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit COPD der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol.

Da für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr keine Daten vorgelegt wurden, ist ein Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5.1.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr

2.5.1.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 für Fragestellung 2 präsentierte Datenlage ergibt für keinen Endpunkt einen Zusatznutzen für Aclidinium/Formoterol + ICS gegenüber Formoterol + ICS. Entsprechend stellt sich das Ausmaß des Zusatznutzens wie in Tabelle 27 beschrieben dar.

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2, erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr)

Endpunktkategorie Endpunkt	Aclidinium/Formoterol+ ICS vs. Formoterol + ICS Ereignisanteil ^a / ggf. MW Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
COPD-Symptome (TDI-Responder)	60 % vs. 50 % OR: 1,38 [0,26; 7,26] p = 0,705	Zusatznutzen nicht belegt
COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder)	keine verwertbaren Daten verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt
moderate Exazerbationen	ACL/FOR: 20 % bis 88 % FOR: 33 % bis 50 % RR: 0,91 [0,42; 1,97] p = 0,819	Zusatznutzen nicht belegt
schwere Exazerbationen	0 % vs. 0 %	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	5,5 ^d vs. 6,1 ^d MWD: -0,57 [-13,15; 12,01] p = 0,928	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-Responder	47 % vs. 50 % OR: 0,73 [0,12; 4,24] p = 0,722	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	ACL/FOR: 5 % bis 0 % FOR: 0 % 1,71 [0,08; 38,86] p = 0,572	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	ACL/FOR: 0 % FOR: 0 % bis 9 % 0,19 [0,01; 4,32] p = 0,172	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2, erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr) (Fortsetzung)

a: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
 b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
 c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
 d: mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn
 COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension;
 E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; KI: Konfidenzintervall,
 KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko;
 SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI:
 Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.1.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Patienten mit COPD der Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung	

Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr gibt es weder positive noch negative Effekte. Für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS für erwachsene Patienten mit COPD der Stufen III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Formoterol + ICS) nicht belegt.

2.5.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 29 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 29: Aclidinium/Formoterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b		LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	$30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll ^c	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)
		$FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz ^d	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^e mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr		LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe II [3]

c: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III [3]

d: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe IV [3]

e: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III und IV [3]

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der nicht nur für die Patienten der COPD der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr sondern auch für die der COPD-Stufe II einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ACLIFORM (M/40464/30)

Almirall. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38.

Almirall. Long-term efficacy and safety of aclidinium/formoterol fixed-dose combination: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.02.2013 [Zugriff: 09.02.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462942>.

Almirall. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: study M/40464/30; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

AUGMENT (LAC-MD-31)

Forest Laboratories. Efficacy, safety and tolerability of aclidinium bromide/formoterol fumarate compared with formoterol fumarate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.04.2013 [Zugriff: 09.02.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437397>.

Forest Research Institute. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of two fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate compared with aclidinium bromide, formoterol fumarate and placebo for 24-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study LAC-MD-31; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

LAC-MD-32

Forest Laboratories. Safety and tolerability of aclidinium bromide/formoterol fumarate compared with formoterol fumarate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (LAC): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.04.2013 [Zugriff: 09.02.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437540>.

Forest Research Institute. A long-term, randomized study of the safety and tolerability of a fixed-dose combination of aclidinium bromide/formoterol fumarate compared with formoterol fumarate in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study LAC-MD-32; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

LAC-MD-36

Forest Laboratories. Efficacy, safety and tolerability of two fixed dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate, aclidinium bromide, formoterol fumarate and placebo for 28-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.06.2013 [Zugriff: 09.02.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572792>.

Forest Research Institute. A phase III, long-term, randomized, double-blind, extension study of the efficacy, safety and tolerability of two fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate, aclidinium bromide, formoterol fumarate, and placebo for 28-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study LAC-MD-36; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen (Fragestellung 1)
- bei darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $\text{FEV}_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide (Fragestellung 2)

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt als Vergleichstherapie für Fragestellung 1 Formoterol sowie für Fragestellung 2 Formoterol und zusätzlich inhalative Kortikosteroide. Er begründet dies mit der Beratung durch den G-BA und dem Vorliegen entsprechender Studiendaten zum Vergleich mit dem Wirkstoff Formoterol.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Die Umsetzung der Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung durch den pU und deren Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU untersucht im Dossier die folgenden beiden Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Acclidinium/Formoterol bei erwachsenen COPD Patienten ab Schweregrad II ($\text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$) ohne eine Begleittherapie mit ICS
- Fragestellung 2: Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Acclidinium/Formoterol bei erwachsenen COPD Patienten mit den Schweregraden III ($30 \% < \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$) oder IV ($\text{FEV}_1 < 30 \% \text{ Soll}$), mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und einer Begleittherapie mit ICS

In seine Fragestellung 1 schließt der pU dabei alle Patienten ab COPD Stufe II ein, die keine Begleittherapie mit ICS erhielten. Jedoch berücksichtigt der pU dabei nicht, Patienten der COPD-Stufen III und IV auszuschließen, die im Vorjahr 2 oder mehr Exazerbationen hatten

und dementsprechend nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelt wurden, die für diese Patienten eine Begleittherapie mit ICS vorsieht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, abweichend vom pU, für Fragestellung 1 nur Patienten der COPD-Stufe II und Patienten der COPD-Stufen III und IV, bei denen im Vorjahr weniger als 2 Exazerbationen aufgetreten waren, als relevant erachtet. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinsichtlich des Einschlusses von Studiendaten werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Fragestellung 2 berücksichtigt die Festlegung der Patientenpopulation durch den G-BA umfassend. Diese Fragestellung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung wie vom pU definiert bearbeitet.

Studiendauer

Der pU legt als Mindestdauer der Studien 24 Wochen fest. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration 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 [7]. Auch die European Medicines Agency empfiehlt für den Endpunkt Exazerbationen Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr. Sie hält es zwar für möglich, Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zu zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [8]. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für adäquat erachtet.

Patienten mit COPD Stufe I

Gemäß der Fachinformation ist Aclidinium/Formoterol für die bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit COPD angezeigt [9]. Unter Berücksichtigung der von der letztgültigen Version der NVL COPD [10] empfohlenen Stufentherapie wie auch den aktuellen GOLD-Empfehlungen [3] ist davon auszugehen, dass das Arzneimittel als Erhaltungstherapie im Regelfall erst ab COPD Stufe II ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) eingesetzt wird. Entsprechend hat der G-BA für Patienten mit COPD Stufe I keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Behandlung von Patienten mit COPD Stufe I ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Der pU schließt konsequenterweise Patienten mit COPD Stufe I weder in seine Fragestellung ein noch legt er entsprechende Daten vor. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

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 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU wählt zur Charakterisierung der Patientenpopulation die Kriterien Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Raucherstatus, Raucherhistorie, COPD-Schweregrad, Dauer der COPD, Exazerbationshistorie und Vormedikation. Er begründet diese Auswahl nicht.

Der Body-Mass-Index wird in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom Dossier nicht dargestellt. Die Darstellung der COPD-Vormedikation wurde abweichend vom pU auf die Behandlungen beschränkt, die während der Studie weitergenommen werden durften.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.3 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2.4 in Modul 4 A des Dossiers den Umgang mit fehlenden Werten und die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern der einzelnen Studien separat für jeden Endpunkt. Bei der Auswertung der binären Endpunkte TDI-, E-RS- und SGRQ-Responder wurde bei der Fragestellung 1 eine Direct-Likelihood-Analyse [4] durchgeführt, wodurch alle verfügbaren Informationen verwendet werden, ohne dabei fehlende Werte zu ersetzen. Die Ergebnisse dieser Auswertung haben ein geringes Verzerrungspotenzial, wenn die Missing-at-Random-Annahme erfüllt ist. Eine Berechnung von relativen Risiken auf Basis von Vierfeldertafeln wäre aufgrund der fehlenden Werte potenziell hoch verzerrt. Aus diesem Grund wird diese vom pU vorgeschlagene Analyse als adäquate Auswertung herangezogen. Da es sich bei dem Effektschätzer dieser Analyse um ein Odds Ratio handelt und die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf dem relativen Risiko basiert, werden für alle signifikanten Effekte zusätzlich die relativen Risiken (auf Basis des Odds Ratios und dem geschätzten Basisrisiko in der Vergleichsgruppe, wobei alle Abbrecher als Non-Responder gewertet wurden) neu berechnet.

Bei der Auswertung der binären Endpunkte TDI-, E-RS- und SGRQ-Responder wurde bei der Fragestellung 2 ein logistisches Regressionsmodell für korrelierte Daten auf Basis von GEE (Generalized estimating equation) durchgeführt. Im Gegensatz zu der Auswertung der binären Endpunkte der Fragestellung 1 wurde hier jedoch nicht die Direct-Likelihood-Analyse verwendet, sondern fehlende Werte wurden mittels Last observation carried forward (LOCF) ersetzt. Der pU begründet dies mit der geringen Fallzahl. Diese Ersetzungsstrategie wird, insbesondere bei progredienten Erkrankungen, nicht als adäquates Vorgehen angesehen, sodass die Ergebnisse dieser Auswertung potenziell verzerrt sind. Bei dem Effektschätzer dieser Analyse handelt es sich um ein Odds Ratio, sodass eine zusätzliche Berechnung des relativen Risikos für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens grundsätzlich notwendig gewesen wäre. Da sich jedoch für keinen der binären Endpunkte ein signifikanter Effekt ergab, wurde darauf verzichtet.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2.4 und 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen sowie zur Untersuchung von Heterogenität und zum Umgang damit. Dieser Methode wird im Wesentlichen gefolgt. Der pU präsentiert für alle Endpunkte eine prospektiv geplante Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten der Studien ACLIFORM und AUGMENT. Diesem Vorgehen wird bei Homogenität der Ergebnisse der beiden Studien gefolgt. Für einige Endpunkte (Gesamt mortalität, moderate Exazerbation [HCRU], schwere Exazerbation [HCRU], SUE und Abbruch wegen UE) liegen zusätzlich Ergebnisse der Studie LAC-MD-32 vor, welche jedoch nicht vom pU mit den Ergebnissen der Studien ACLIFORM und AUGMENT zusammengefasst werden. Der pU gibt lediglich an, dass er IPD-Meta-Analysen wie a priori definiert mit einem um die Langzeitstudien erweiterten Studienpool (Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32) durchführt, d. h. für den – in die Bewertung nicht eingeschlossenen – Endpunkt adjustierte Exazerbationsraten. Er gibt keine

Begründung dafür an, dass er keine weiteren metaanalytischen Zusammenfassungen inkl. der Studie LAC-MD-32 durchgeführt hat. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse der 52-Wochen-Studie LAC-MD-32 werden mit denen der beiden 24-Wochen-Studien ACLIFORM und AUGMENT in Meta-Analysen zusammengefasst. Beim Auftreten von bedeutsamer Heterogenität in der Meta-Analyse wird die unterschiedliche Studiendauer als möglicher erklärender Faktor in Betracht gezogen. Es wurden sämtliche Analysen inklusive Subgruppenanalysen für Endpunkte neu berechnet, für welche Ergebnisse aus der Studie LAC-MD-32 vorlagen.

Dem Umgang des pU mit Heterogenität wird ebenfalls weitgehend gefolgt, jedoch gibt der pU an, die COPD-Exazerbationen und die Endpunkte zu Nebenwirkungen und Mortalität grundsätzlich metaanalytisch zusammenzufassen und begründet dies mit der Präspezifizierung und geringer Ereigniszahlen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Bei vorliegender bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse werden die Studien nicht zusammengefasst. Wird bedeutsame Heterogenität identifiziert, sollte untersucht werden, ob es Faktoren gibt, die diese Heterogenität möglicherweise erklären können.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und dieser Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.2.4.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese Methodik wird für die Einzelstudien und die prospektive Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten der Studien ACLIFORM und AUGMENT angewendet. Dieser Methodik wird weitestgehend gefolgt. Für Endpunkte, für die ebenfalls Ergebnisse der Studie LAC-MD-32 vorliegen, werden die Subgruppenanalysen – abweichend vom pU – basierend auf Meta-Analysen aller 3 Studien neu berechnet.

Für Fragestellung 2 stellt der pU keine Subgruppenauswertungen dar und begründet dies mit den sehr niedrigen Patientenzahlen. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten zur Analyse von Subgruppen. Große Subgruppeneffekte lassen sich auch bei kleinen Patientenzahlen aufdecken. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Aclidinium/Formoterol identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol gegenüber Formoterol enthält 3 relevante Studien. Hierbei handelt es sich um die randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien LAC-MD-32, ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36.

Dem pU wird hinsichtlich des Einschlusses der 3 Studien gefolgt. Nicht gefolgt wird dem Vorgehen des pU, alle Patienten dieser Studien ohne Begleittherapie mit ICS als relevant für die Beantwortung der Fragestellung 1 zu bewerten (zur Begründung siehe die Abschnitt 2.7.2.4.1).

Zudem werden die 52-Wochen-Ergebnisse der Studie AUGMENT/LAC-MD-36 nur ergänzend in Anhang A dargestellt, denn diese Ergebnisse weisen aufgrund einer hohen Abbruchrate ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Zudem lagen für einige Endpunkte keine entsprechenden Daten vor. Eine ausführliche Erläuterung der Gründe nur den 24-Wochen-Zeitraum der Studie AUGMENT (ohne Verlängerungsstudie) in der vorliegenden Bewertung zu berücksichtigen, ist den Abschnitten 2.3.2.2 und 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Darstellung der Charakteristika der Studien und der Studienpopulationen ist nachvollziehbar. Der pU stellt sowohl die Patientencharakteristika der Gesamtpopulationen als auch die der jeweiligen Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen bis auf eine Ausnahme dar. Angaben zur Vormedikation der Studienteilnehmer legt er ohne Begründung nur für die jeweilige Teilpopulation zur Fragestellung 1 vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden ausschließlich die für die 2 Fragestellungen relevanten Charakteristika der beiden Teilpopulationen dargestellt.

Der pU beschreibt die Herleitung der Teilpopulationen, die er zur Analyse der Ergebnisse für die beiden Fragestellungen verwendet, in Abschnitt 4.2.5.2.1 von Modul 4 A des Dossiers. Er legt Zulassungsstudien vor und beschränkt sich jeweils auf die Betrachtung der relevanten Studienarme, die Aclidinium/Formoterol 400 µg/12 µg mit Formoterol 12 µg verglichen haben. Die geringe Zahl von Patienten mit COPD Stufe IV für Fragestellung 1 lasse keine nutzenbewertungsrelevanten Aussagen für diesen Schweregrad zu, diese Patienten hat der pU deshalb aus der Analyse ausgeschlossen. Für Fragestellung 2 gab es in keiner der Studien

Teilnehmer mit COPD Stufe IV, die den Einschlusskriterien des pU entsprachen. Daher wurde dieser Schweregrad für beide Fragestellungen in den Analysen des pU nicht berücksichtigt.

Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Teilpopulation des pU für Fragestellung 1

In die Teilpopulation zur Beantwortung der Fragestellung 1 schließt der pU alle Patienten ein, die – unabhängig von COPD-Schweregrad und der Zahl der Exazerbationen im Vorjahr – keine Begleittherapie mit ICS erhielten.

Diesem Vorgehen in Fragestellung 1 wird nicht gefolgt. Eine ICS-Begleittherapie war in den Studien grundsätzlich zugelassen, solange die Medikation innerhalb der letzten 4 Wochen vor Einschluss in die Studie hinsichtlich Dosierung und Anwendung stabil geblieben ist. Eine fehlende ICS-Begleittherapie bei Patienten mit 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr war kein Ausschlussgrund. Es befinden sich daher in der vom pU für Fragestellung 1 ausgewerteten Teilpopulation auch Patienten der COPD Stufe III mit mehr als 1 Exazerbation im Vorjahr (siehe Tabelle 9). Diese sind aber nicht relevant für die Nutzenbewertung, da sie nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie, d. h. zusätzlich mit ICS, behandelt wurden.

Der pU führt an, dass diese Patienten in seine Bewertung eingeschlossen wurden, da die zur Definition der zVT herangezogenen „Leitlinien und Evidenzen“ keine Verpflichtung zu einer Therapie mit ICS bei diesen Patienten begründeten. Vielmehr gäbe es aufgrund der Fachinformationen und der medizinischen Praxis hinreichende Gründe bei Patienten der COPD-Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr auf eine Therapie mit inhalativen Corticosteroiden zu verzichten, wie akute Nebenwirkungen, Non-Response auf ICS und Ablehnung von ICS durch Patienten.

Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar, da der pU keine Dokumentation darüber vorlegt, aus welchen Gründen in jedem Einzelfall kein ICS gegeben wurde.

Der pU legt in Modul 5 zwar Sensitivitätsanalysen zur Teilpopulation der Fragestellung 1 ohne Patienten der COPD-Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr vor, allerdings ausschließlich zum Endpunkt TDI-Responder. Daher sind diese nicht für die Nutzenbewertung ausreichend.

Insgesamt handelt es sich jedoch je nach Studie nur um rund 2 bis 5 % der Patienten (der eingeschlossenen Teilpopulation) mit COPD Stufe III, die aufgrund von 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr nicht für die Bewertung der Fragestellung 1 relevant sind. Daher wird die vom pU ausgewertete Teilpopulation näherungsweise als verwendbar für die Nutzenbewertung eingeschätzt und entsprechende Analysen werden in die Bewertung eingeschlossen.

Zu der vom pU dargestellten Teilpopulation zu Fragestellung 1 gehören auch 45 Patienten, die eine COPD der Stufe II und zugleich 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr hatten (siehe Tabelle 9). Diese gehören zu dem vom G-BA festgelegten Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 und wurden daher analog dem Vorgehen des pU bei der Bewertung dieser Fragestellung berücksichtigt.

Formoterol-Dosis in der Vergleichstherapie

In den Vergleichsgruppen aller eingeschlossenen Studien betrug die Dosis von Formoterol 2-mal täglich 12 µg. Dies entspricht der Zulassung, die für den regelmäßigen Gebrauch 1 Inhalation 1 bis 2 mal täglich empfiehlt [11]. Zur Erleichterung der Symptome können zusätzliche Inhalationen, die über die reguläre Therapie hinausgehen, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 4 Inhalationen (reguläre plus zusätzlich erforderliche Dosis) angewendet werden. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 findet 3 Studien, die die entsprechende doppelte Dosis von Formoterol untersucht haben [12]. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Nutzen der doppelten Dosis unklar bleibt. Die fehlende Möglichkeit einer Formoterol-Dosiserhöhung in der Vergleichstherapie hat daher keine Konsequenzen für die Bewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1, an, dass in den von ihm dargestellten Studien ausschließlich Patienten eingeschlossen worden seien, die auch den Diagnosekriterien für COPD der deutschen NVL [10] entsprächen², weshalb von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden könne. Der pU macht darüber hinaus keine weitergehenden Angaben zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag und führt auch keine weiteren Quellen an.

In die Studien, die für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, wurden ausschließlich Raucher und ehemalige Raucher (≥ 10 Packungsjahre) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse auf weniger starke Raucher bzw. Nichtraucher übertragbar sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Fragestellungen gemeinsam. Von diesem Vorgehen wird – mit Ausnahme der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 – abgewichen. Der Anteil der Therapieabbrecher unterscheidet sich stark zwischen den beiden Fragestellungen und kann alle betrachteten Endpunkte beeinflussen. Aus

² Die Gültigkeit der NVL COPD ist abgelaufen. Sie befindet sich in Überarbeitung.

diesem Grund, wird das Verzerrungspotenzials auf Studienebene separat für beide Fragestellungen bewertet.

Bei der ebenfalls eingeschlossenen und ergänzend dargestellten Verlängerungsstudie LAC-MD-36 erfolgte keine Entblindung der Patienten und die Patienten verblieben in den jeweiligen Behandlungsarmen aus der AUGMENT Studie. Bei einer gemeinsamen Auswertung der Studien AUGMENT und ihrer Verlängerungsstudie LAC-MD-36 über die gesamte Studienzeit von 52 Wochen ist daher nicht an der Strukturgleichheit in den Behandlungsgruppen zu zweifeln. Insgesamt wurden jedoch nur 54,4 % der ursprünglich in der Studie AUGMENT randomisierten Patienten in der Verlängerungsstudie eingeschlossen. Von den zu Beginn der Studie randomisierten Patienten beendeten nur 46 % (Aclidinium/Formoterol-Arm) bzw. 47 % (Formoterol-Arm) die Studie. Aufgrund des sehr hohen Anteils an fehlenden Werten, kann eine systematische Verzerrung der Ergebnisse aller Endpunkte nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie AUGMENT inklusive der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 – in Übereinstimmung mit dem pU – als hoch eingestuft wird.

Fragestellung 1

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird für Fragestellung 1 gefolgt. Der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die Fragestellung 1 ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte Gesamtmortalität, COPD-Symptome – TDI, COPD-Symptome – E-RS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ, Gesundheitszustand – EQ-5D VAS, SUE und Abbruch wegen UE vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt moderate Exazerbationen (HCRU), sowie für den Endpunkt schwere Exazerbation (HCRU) als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Der pU stellt für diese Endpunkte nicht die Ergebnisse des primär geplanten logistischen Regressionsmodells dar, sondern gibt Effektschätzer aus Vierfeldertafeln an. Aus diesem Grund kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden und die Ergebnisse für diese Endpunkte werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Fragestellung 2

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Fragestellung 2 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation für alle Studien und alle Endpunkte als hoch. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Die Fallzahl an sich hat Auswirkungen auf die Schätzgenauigkeit (z. B. Breite des Konfidenzintervalls), jedoch nicht auf das Verzerrungspotenzial. Aufgrund des zusätzlich hohen Anteils von Therapieabbrechern in den Studien AUGMENT und LAC-MD-32 wurden diese Studien und somit alle darin untersuchten Endpunkte – in Übereinstimmung mit dem pU – letztlich als hoch verzerrt eingestuft.

Bei den Endpunkten moderate und schwere Exazerbation (HCRU) der Studien ACLIFORM und AUGMENT wird analog zur Fragestellung 1 aufgrund einer möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung von einer potenziell hohen Verzerrung ausgegangen.

Zur Auswertung der Endpunkte COPD-Symptome – TDI und Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ führt der pU eine LOCF-Ersetzung im Rahmen eines GEE-Modells durch. Er begründet diese post hoc Auswertungsmethode mit der geringen Patientenzahl. Diese Ersetzungsstrategie wird, insbesondere bei progredienten Erkrankungen, nicht als adäquates Vorgehen angesehen, sodass die Ergebnisse dieser Auswertung potenziell verzerrt sind. Die Angabe der Responderanzahl zu diesen Analysen basiert ebenfalls auf einer LOCF-Ersetzung der fehlenden Werte bis zum Studienende, sodass jedes hierauf basierende Effektmaß ebenfalls potenziell verzerrt wäre. Aufgrund des sehr hohen Anteils von fehlenden Werten werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten für die Studie AUGMENT als nicht valide bewertet, sodass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. In der Studie ACLIFORM wird von einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ausgegangen, da der Anteil ersetzter Werte mittels LOCF unklar bleibt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- COPD-Symptome (TDI): eingeschlossen

Der TDI-Fragebogen misst die Ausprägung des COPD-Hauptsymptoms Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die Werte von –3 bis +3 annehmen können. Ein Wert von 1 bedeutet eine geringe Verbesserung gegenüber dem mit dem BDI erhobenen Zustand zu Studienbeginn und bedeutet, dass der Patient z. B. eine Arbeit nun mit deutlich größerer Anstrengung aufnehmen kann, ohne außer Atem zu geraten. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score (Gesamtscore) bezeichnet. Der pU stellt für den TDI sowohl Auswertungen der Mittelwertdifferenz des TDI-Gesamtscores als auch Responderanalysen dar.

Die Mittelwertdifferenz des TDI-Gesamtscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium ein Wert des Gesamtscores von ≥ 1 verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [13].

- COPD-Symptome (E-RS): eingeschlossen

Der E-RS-Fragebogen misst die Schwere respiratorischer COPD-Symptome. Er besteht aus 11 Fragen, die von den Patienten anhand von 5 Antwortkategorien (Fragen 1-8) bzw. 6 Antwortkategorien (Fragen 9-11) bewertet werden. Der Summenscore (E-RS-Gesamtscore) aller 11 Fragen reicht von 0-40, wobei höhere Werte für eine größere Symptombelastung stehen. Der Gesamtscore berechnet sich aus den Scores der Subskalen zu den einzelnen Symptomkomplexen „Atemlosigkeit“, „Husten und Auswurf“ sowie „Brustsymptome“. Der pU stellt neben dem mittleren Gesamtscore auch Responderanalysen für den Gesamtscore dar.

Die Mittelwertdifferenz des E-RS-Gesamtscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird eine Responderanalyse eingeschlossen, da damit eine Einschätzung der Relevanz des Effekts möglich ist. Berücksichtigt wird dafür die nach einem verteilungsbasierten Verfahren berechnete Responseschwelle (Gesamtscorereduktion um $\geq 3,35$ Punkte); die entsprechenden Analysen wurden vom pU nur in Modul 5 vorgelegt. Diese Responseschwelle wurde als halbe Standardabweichung der Population von 188 Patienten einer Beobachtungsstudie abgeleitet [14]. Ein Wert von rund 3 Punkten für die halbe Standardabweichung findet sich auch bei einer Analyse von 1581 Patienten in 3 RCT [15]. Diese verteilungsbasierte Schwelle wird für die Nutzenbewertung als ausreichend angesehen, um einen beobachteten Effekt als relevant erachten zu können. Die gilt nicht für die ankerbasierte Schwelle (Reduktion des Gesamtscore um $\geq 2,0$ Punkte), die der pU für seine Analysen in Modul 4 A verwendet. In der vom pU genannten Validierungspublikation ist die Herleitung dieser Schwelle nicht nachvollziehbar [15]. Daher werden die entsprechenden Analysen nicht berücksichtigt. Es lagen auch für die 3 E-RS-Subskalen Responderanalysen mit Responseschwellen vor, die analog zum Gesamtscore mit einem verteilungsbasierten Verfahren bestimmt wurden. Die Betrachtung dieser Ergebnisse wäre hilfreich, um zu prüfen, wie sich die Effekte auf dieser Ebene darstellen. Die entsprechenden Daten waren aber nicht verwertbar, da in den vom pU zur Verfügung gestellten Auswertungen im Modul 5 des Dossiers laut Ergebnistabellenüberschriften der Schwellenwert für den Symptomkomplex Husten und Auswurf und der des Symptomkomplexes Brustsymptome vertauscht worden sind. Somit ist unklar, ob jeweils die korrekten Responseschwellen für die Berechnungen verwendet wurden.

- Exazerbationen (HCRU): eingeschlossen

Bei den vom pU als Exazerbationen (HCRU) bezeichneten Ereignissen handelt es sich um akute Verschlechterungen der respiratorischen Symptome über die normalen Tagesschwankungen hinaus, die zu einer Änderung der Behandlung des Patienten führen [3,8,10]. Dies wurde folgendermaßen bei den vom pU vorgelegten Daten umgesetzt:

Moderate Exazerbationen: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen, die eine ärztlich angeordnete Behandlung mit Antibiotika und / oder systemischen Kortikosteroiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikosteroiden erforderlich machen.

Schwere Exazerbationen: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen, die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führen (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme).

Beide Operationalisierungen werden in Form der Anteile von Patienten mit Ereignis als relevant für die Nutzenbewertung angesehen. Eine gemeinsame Auswertung moderater und schwerer Exazerbationen wird in Abweichung vom Vorgehen des pU als nicht sinnvoll erachtet, da die Kombination unterschiedlicher Schweregrade in einem Endpunkt schwer interpretierbar ist.

Die vom pU ebenfalls dargestellten Exazerbationsraten, d. h. die auf die patientenindividuelle Expositionszeit adjustierte Häufigkeit von Exazerbationen, wurde nur ergänzend dargestellt.

- Exazerbationen (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool – EXACT): nicht eingeschlossen

Bei dem EXACT handelt es sich um einen Fragebogen, der der Messung und Quantifizierung von COPD Exazerbationen anhand akuter Anstiege der Symptombelastung dienen soll. Er besteht aus 14 Fragen, die von den Patienten anhand von 5 Antwortkategorien (Fragen 1-8, 12-14) bzw. 6 Antwortkategorien (Fragen 9-11) bewertet werden müssen (die ersten 11 Fragen sind identisch mit den Fragen des E-RS-Fragebogens). Die rohen Summen des EXACT, die von 0 bis 51 reichen, werden in einen Skalenwert von 0 bis 100 umgerechnet, wobei höhere Werte für eine größere Symptombelastung stehen. Als Definition einer COPD Exazerbation wurde ein Anstieg der Symptombelastung um mindestens 9 Punkte über 3 Tage bzw. mindestens 12 Punkte über 2 Tage festgelegt.

Während es sich bei der Identifikation von Exazerbationen über den EXACT um eine symptom-basierte Definition handelt, ist diejenige für HCRU-Exazerbationen aufgrund der Notwendigkeit einer Behandlungsänderung als ereignisbasiert anzusehen. In der vom pU zitierten Validierungspublikation ist eine nur schwache Korrelation zwischen diesen beiden Erhebungsarten festgestellt worden [16]. So wurde rund die Hälfte aller HCRU-Exazerbationen mit dem EXACT-Instrument nicht identifiziert, andererseits wurden damit je nach Studie 1,5- bis 4-mal so viele Ereignisse im Vergleich zu den HCRU-Exazerbationen gemessen. Somit ist der Stellenwert dieses Endpunkts im Vergleich zu der von Leitlinien und Zulassungsbehörden empfohlenen ereignisbasierten Definition [3,8,10] unklar. Da zudem in der Nutzenbewertung die COPD-Symptomatik mittels E-RS-Fragebogen berücksichtigt wird, der den Großteil der EXACT-Fragen beinhaltet, wurden, abweichend vom pU, EXACT-Exazerbationen in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet.

Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der Endpunkt wird eingeschlossen, aber abweichend vom pU der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ): eingeschlossen

Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden in 3 Subskalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser 3 Subskalen wird ein gewichteter Gesamtscore ermittelt. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Beeinträchtigung an. Der pU stellt sowohl Auswertungen der Mittelwertdifferenz des Gesamtscore als auch Responderanalysen dar.

Die Mittelwertdifferenz des SGRQ-Gesamtscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium eine Reduktion des Gesamtscores von mindestens 4 Punkten verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [17].

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Indexwert): nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen EQ-5D VAS enthält der EQ-5D Indexwert 5 Fragen zu verschiedenen Domänen mit jeweils 3 Antwortkategorien.

Die Auswertung wird nicht herangezogen, weil der resultierende gewichtete Indexwert nach Angaben des pU unter Verwendung der UK-Populationsgewichte ermittelt wurde und damit nicht auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale durchgeführt:

- Geschlecht
- Altersgruppe (< 65 und ≥ 65 Jahre)
- COPD-Schweregrad (Stufe II und Stufe III)
- Region (nur Studie ACLIFORM)
 - Zentral- und Osteuropa: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei
 - Westeuropa: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien
 - Restliche Welt: Kroatien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine

In keiner der vorgelegten Studien waren entsprechenden Subgruppenanalysen geplant. Dennoch werden neben den Analysen zu den Effektmodifikatoren Geschlecht und Schweregrad auch diejenigen zur Altersgruppe in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die Altersgrenze von 65 Jahren eine häufig verwendete Grenze darstellt und somit die Gefahr einer Beeinflussung der Ergebnisse durch die Wahl der Altersgrenze als gering eingeschätzt wird. Die Auswertungen zur Region werden nicht berücksichtigt, da die Ländergruppenzuteilung nicht nachvollziehbar ist. So bleibt unklar, warum mehrere europäische Länder der Gruppe „Restliche Welt 1“ zugeordnet wurden.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU schätzt auf Basis des Studiendesigns (RCT – Evidenzstufe 1b, direkter Vergleich) und der Patientencharakteristika das Verzerrungspotenzial der vorgelegten Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 auf Studienebene und Endpunktebene als niedrig ein sowie deren Aussagekraft als hoch. Das Verzerrungspotenzial der Studie LAC-MD-36 bewertet er als hoch aufgrund des hohen Anteils von Patienten, die nicht an dieser Extensionsstudie der Studie AUGMENT teilgenommen hatten. Daher könne die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht länger angenommen werden.

Der Bewertung des pU wird für Fragestellung 1 bis auf einen Punkt gefolgt. Zur Analyse des Anteils von Patienten mit HCRU-Exazerbationen war in den Studien ACLIFORM und AUGMENT ein logistisches (adjustiertes) Regressionsmodell geplant. Für die Analyse der bewerteten Teilpopulationen verwendet er im Dossier aber nur Berechnungen mittels Vierfeldertafel, ohne dieses Vorgehen zu begründen. Da in dieser Situation eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann, wurde für die entsprechenden Auswertungen das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Die Einschätzung des pU, für alle Endpunkte der Fragestellung 2 das Verzerrungspotenzial in allen Studien aufgrund der sehr kleinen Patienten- und Ereigniszahlen als hoch zu bewerten, wird in Abschnitt 2.7.2.4.2 kommentiert.

2.7.2.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1

Aus den von ihm dargestellten Studienergebnissen leitet der pU für Aclidinium/Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol einen Zusatznutzen bei den Patienten mit COPD Stufe II oder III ohne Begleittherapie mit ICS ab. Grundlage seiner Einschätzung ist der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Aclidinium/Formoterol bei den Morbiditätsendpunkten TDI und E-RS. Die Untersuchungen zu Effektmodifikatoren hätten zudem hinsichtlich der COPD-Symptomatik sowohl durch die Daten zum TDI als auch zum E-RS die Patienten mit COPD Stufe III als „besonders profitierende Gruppe“ identifiziert. Außerdem zeige sich bei der COPD-Symptomatik

(Endpunkt E-RS-Responder) ein Zusatznutzen für alle Patienten der Schweregrade II und III mit 65 Jahren und älter. Insgesamt leitet der pU allerdings sowohl für die Patienten mit COPD Stufe II als auch für die mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Abweichend vom pU wurde ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen nur für die Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr festgestellt sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe II. Die Differenzen ergeben sich aus folgenden Ursachen, die an anderer Stelle erläutert werden:

- abweichende Methodik bei der Informationssynthese bei Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 2.4.4)
- abweichende Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 2.4.4.1)
- abweichende Wahl der Endpunkte (siehe Auswertung der E-RS-Responder in Abschnitt 2.4.3)

Fragestellung 2

Für die COPD-Patienten der Stufen III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, die eine begleitende ICS-Therapie erhielten, leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Dieser Bewertung wird gefolgt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium/Formoterol eingesetzt.

2.7.2.9.2 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/Formoterol herangezogen.

2.7.2.9.3 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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Das Anwendungsgebiet umfasst gemäß der Fachinformation alle Stufen der COPD (Stufen I bis IV) bei Erwachsenen [9]. Da die letztgültige Version der NVL COPD empfiehlt, nur bei Patienten mit COPD der Stufen II bis IV langwirksame Bronchodilatoren dauerhaft einzusetzen, umfasst die Zielpopulation lediglich erwachsene Patienten mit COPD der Stufen II bis IV [10]. Für die Patienten mit leichter COPD (Stufe I) bestimmt der G-BA zudem keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU berücksichtigt daher richtigerweise die COPD-Stufe I nicht. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab der Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei den COPD-Stufen III und IV ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Fixkombination Aclidinium/Formoterol die Wirkmechanismen der beiden Monosubstanzen vereine. Dies führe zu additiven Effekten und einer gesteigerten bronchodilatatorischen Wirkung im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Der duale Wirkansatz von Aclidinium/Formoterol habe laut pU einen schnellen Wirkeintritt und anhaltende Bronchodilatation zur Folge, sodass eine signifikante Symptomlinderung über den gesamten Tag erreicht werde. Darüber hinaus gibt der pU an, dass zukünftige Risiken vermieden würden, indem das Exazerbationsrisiko reduziert werde und die sichere, anwenderfreundliche Handhabung des Inhalators Anwendungsfehler minimiere.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation des pU erfolgt in mehreren Schritten. Als Basis für alle Berechnungen der Patientenzahlen verwendet der pU Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2012 [18]. Der deutsche Teil der BOLD-Studie stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU zur Ermittlung der Zielpopulation dar [19]. Im Jahr 2005 wurde in dieser Studie im Raum Hannover eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren u. a. mittels Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Stufen I bis IV von 13,2 %. Davon fallen 5,0 % auf die Stufen II und 0,8 % auf die Stufen III bis IV. Der pU multipliziert die Prävalenz der Stufen II bis IV mit dem Anteil der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren und dem Anteil der GKV-Versicherten. Die Anzahl der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren liegt im Jahr 2012 in Deutschland bei 46 589 954 Personen [18]. Der pU geht

davon aus, dass 86,563 % der Patienten gesetzlich krankenversichert sind. Somit ergeben sich laut pU 2 339 121 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV, die sich wie folgt aufteilen: Stufe II 2 016 483, Stufe III und Stufe IV zusammen 322 637. Der pU sieht diese Werte als unteren Wert der Spanne der Zielpopulation an. Diese Zahl ist nach Ansicht des pU mit Unsicherheit behaftet, da die Berechnung auf der Prävalenz des Jahres 2005 basiert und keine Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren berücksichtigt.

In Schritt 2 begegnet der pU dieser Unsicherheit, indem er zur Herleitung der oberen Grenze der Zielpopulation die Veränderung der Prävalenz seit der Durchführung der BOLD-Studie im Jahr 2005 einbezieht. Mangels Angaben zur Veränderung der COPD-Prävalenz seit dem Jahr 2005 trifft der pU die Annahme, dass die Prävalenz der Stufen I bis IV um 1 % (von 13,2 % bis 14,2 %) gestiegen sei und sich die Verteilung der Prävalenz auf die Stufen II bis IV analog zu der Verteilung bei der BOLD-Studie verhält. Auf Basis dieser Annahme ergeben sich 177 206 zusätzliche GKV-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren mit COPD der Stufen II bis IV.

Bei der Herleitung der oberen Grenze der Zielpopulation hat der pU in Schritt 3 die COPD-Prävalenz bei erwachsenen Patienten < 40 Jahren hergeleitet. Ein internationales systematisches Review von Halbert et al. (2006) schätzt die Prävalenz von COPD (Stufen I bis IV) bei unter 40-jährigen Erwachsenen auf 3,1 % [20]. Im Jahr 2012 liegt die Bevölkerungszahl für diese Altersgruppe bei 20 878 242 Personen [18]. Somit ergeben sich mittels der Prävalenzerhebung von Halbert et al. (2006) für die Patientengruppe der 18- bis 40-Jährigen laut pU 246 174 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV. Der pU nimmt an, dass sich die Verteilung der Prävalenz auf die Stufen I bis IV analog zu der Verteilung bei der BOLD-Studie verhält. Eine mögliche Veränderung der COPD-Prävalenz seit dem Jahr 2005 wird in dieser Patientengruppe nicht berücksichtigt.

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen werden Angaben zum Anteil der beiden einzelnen COPD-Stufen an der Gesamtgruppe der Patienten in Stufe III und IV benötigt. Hierzu wurde in Schritt 4 hilfsweise eine Prävalenzschätzung für die Niederlande herangezogen [21]. Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe III an der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe III und IV beträgt 89 %, daraus folgt ein Anteil von 11 % der Patienten mit COPD Stufe IV. Ausgehend von der im Rahmen der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz von 0,8 % für die Stufen III und IV und unter Berücksichtigung der Zunahme der Prävalenz um 1 % seit 2005 befinden sich 308 901 GKV-Patienten ≥ 40 Jahre in der COPD-Stufe III und 38 179 GKV-Patienten in der COPD-Stufe IV. In der Patientengruppe der < 40 -Jährigen befinden sich 30 220 Patienten in der COPD-Stufe III und 3735 GKV-Patienten in der COPD-Stufe IV (ohne Berücksichtigung der Zunahme der Prävalenz um 1 %).

Um die Patientenzahlen nach Anzahl der Exazerbationen ausweisen zu können, unterteilt der pU die Patienten mit Stufe III und IV im folgenden Schritt nach diesem Kriterium. Da der pU keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr generieren konnte, setzt er die Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der

Patienten mit ICS-Behandlung für die Stufen III und IV gleich. Aus den Ergebnissen des Disease-Management-Programms COPD in der Region Nordrhein entnimmt der pU, dass in COPD-Stufe III 55,4 % und in COPD-Stufe IV 63,8 % der Patienten eine ICS-Behandlung erhalten [22].

Demnach ergeben nach Schritt 1 bis 5 folgende Zahlen für erwachsene GKV-Patienten mit COPD-Stufen II bis IV (Tabelle 30).

Tabelle 30: Anzahl der GKV-Patienten mit COPD-Stufen II bis IV gemäß Schritt 1 bis 5 des pU

COPD-Stufe	Anzahl GKV-Patienten
Stufe II	2 016 483 bis 2 381 466
Stufe III < 2 Exazerbationen	128 068 bis 151 248
Stufe IV < 2 Exazerbationen	12 847 bis 15 173
Stufe III und IV $\geq$ 2 Exazerbationen	181 722 bis 214 614
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

In Schritt 6 setzt der pU sein Verständnis der Zielpopulation um, die seiner Ansicht nach „mindestens einer dualen bronchialerweiternden Therapie bedürfen“ (Modul 3 A S. 41). Dies setzt der pU mit Patienten gleich, die aktuell bereits mit einer Kombination der Wirkstoffgruppen LAMA und LABA behandelt werden. Dafür nutzt der pU Daten, die mittels IMS-Disease-Analyzer des kommerziellen Anbieters IMS Health generiert wurden. Nach dieser Analyse erhielten zwischen Dezember 2013 und November 2014 16,75 % der COPD-Patienten eine Kombination aus LAMA und LABA. Nach Angabe des pU ist für die Berechnung der Zielpopulation nur dieser Anteil von 16,75 % des Zwischenergebnisses aus Schritt 1 bis 5 relevant. Daher schränkt er die GKV-Zielpopulation auf diesen Anteil ein. Daraus ergeben sich laut pU folgende Zahlen für erwachsene Patienten mit COPD-Stufen II bis IV in der GKV (Tabelle 31).

Tabelle 31: Anzahl der GKV-Patienten mit COPD-Stufen II bis IV, beschränkt auf Patienten, die aktuell mit Kombination aus LAMA und LABA behandelt werden (Schritt 6 des pU)

COPD-Stufe	Anzahl GKV-Patienten
Stufe II	337 761 bis 398 895
Stufe III < 2 Exazerbationen	21 451 bis 25 334
Stufe IV < 2 Exazerbationen	2152 bis 2541
Stufe III und IV $\geq$ 2 Exazerbationen	30 439 bis 35 948
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation in den Schritten 1 bis 5 nachvollziehbar vor. Anzumerken ist, dass die Angaben zur Prävalenz bei Personen im Alter von ≥ 40 Jahren unsicher sind, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurden. Die Stichprobe der Studie ist klein und regional begrenzt (683 Probanden, Raum Hannover). Auch in der verwendeten Quelle für die Ermittlung der Prävalenz bei Personen im Alter von < 40 Jahren wurden keine gesamtdeutschen Daten zur Ermittlung der Prävalenz herangezogen. Somit sind die verwendeten Prävalenzdaten mit großer Unsicherheit behaftet, da der pU unterschiedliche regionale Quellen heranzieht. Zudem ist unklar, wie der pU zu der Annahme kommt, dass die Prävalenz seit 2005 um einen Prozentpunkt angestiegen sei.

Nicht nachvollziehbar ist die Einschränkung auf Patienten, die bereits eine duale Therapie erhalten (Schritt 6, siehe Tabelle 31). Der pU erläutert dieses Vorgehen unzureichend. Aus der Fachinformation ergibt sich keine entsprechende Beschränkung. Für eine Kombinationstherapie aus LAMA und LABA kommen alle Patienten mit COPD infrage, dies ergibt sich auch aus der NVL COPD [10]. Es bleibt unklar, warum laut pU nur ein Teil der Patienten als Zielpopulation in Betracht kommt.

Die Ergebnisse nach Schritt 1 bis 5 sind ausreichend zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation. Aufgrund der Einschränkung in Schritt 6 liegt jedoch eine deutliche Unterschätzung der GKV-Zielpopulation um das 5-fache vor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren um 0,5 % bis 1 % zunimmt. Er begründet das mit der steigenden Lebenserwartung und der Änderung des Zigarettenkonsums insbesondere bei Frauen. Diese Annahme ist nachvollziehbar. Jedoch könnte beispielsweise die Veränderung des Rauchverhaltens der nachrückenden Kohorten auch zu einem Rückgang der Prävalenz und Inzidenz führen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen. Der pU reklamiert einen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit COPD Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD Stufe III < 2 Exazerbationen pro Jahr.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Für die Patienten mit leichter COPD (Stufe I) bestimmt der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die COPD-Stufe I wird daher richtigerweise vom pU nicht berücksichtigt. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab der COPD-Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol,

Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei den COPD-Stufen III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden. Der pU stellt die Kosten für Formoterol, Salmeterol, Tiotropium sowie für die inhalative Kortikosteroide Budesonid und Fluticason dar. Der pU macht keine Angaben zu Beclometason als weiteres inhalatives Kortikosteroid. Die Angaben zu den beiden Fixkombinationen Formoterol/Budesonid sowie Salmeterol/Fluticason werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt, da es sich dabei nicht um die wirtschaftlichste Darreichungsform handelt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [9,23-28].

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fachinformationen korrekt an [9,23-28]. Die Angaben des Instituts zu Beclometason basieren auf einer kontinuierlichen Behandlung von 200 µg, 2 bis 4 Gaben täglich [29].

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Salmeterol, Tiotropium, Formoterol, Budesonid und Fluticason der Lauer-Taxe mit Stand 15.12.2014.

Aclidinium/Formoterol wurde erst am 01.02.2015 (Packungsgröße N2) bzw. am 01.03.2015 (Packung mit 3 Stück) in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben für Aclidinium/Formoterol entsprechen den vom pU im Dossier dargestellten Preisen und Rabatten nach § 130 SGB V und § 130a SGB V. Damit liegen der Apothekenverkaufspreis der Packung Duaklir Genuair 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation mit insgesamt 180 Einzeldosen bei 214,66 € und die Kosten für die GKV bei 201,58 €.

Die Kostendarstellungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind fehlerhaft, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb bzw. falsch berechnet wurde.

Für den Wirkstoff Tiotropium wählt der pU mit Spiriva[®] Respimat[®] nicht die wirtschaftlichste Darreichungsform, diese wäre der Spiriva[®] HandiHaler mit den entsprechenden Nachfüllpackungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für Formoterol und Salmeterol die Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie durchgeführt werden muss. Da diese Untersuchung laut Fachinformation nicht regelhaft bei allen Patienten vorzunehmen ist, sind diese Kosten nicht zu berücksichtigen. Regelhaft fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind aufgrund der oben beschriebenen Mängel fehlerhaft.

Eine Neuberechnung unter Berücksichtigung der korrekten Rabatte ergab folgende Jahrestherapiekosten pro Patient (basierend auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 15.03.2015):

- Tiotropium 659,32 €
- Formoterol 318,30 €
- Salmeterol 438,30 €

Für die inhalativen Kortikosteroide:

- Budesonid 37,63 € bis 224,66 €
- Fluticason 247,84 €
- Beclometason 108,48 € bis 216,96 €

Tabelle 34 stellt die errechneten Jahrestherapiekosten den Angaben des pU gegenüber. Dabei wird nur die wirtschaftlichste Variante berücksichtigt. Es ergeben sich geringere Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Ausnahme von Fluticason.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht nach einer Markteinführungsphase von 3 Jahren nach der Zulassung davon aus, dass etwa 7 bis 8 % der Patienten in der Zielpopulation mit Aclidinium/Formoterol behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU definierte Zielpopulation basiert auf den Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD, d. h. Patienten der COPD-Stufen II bis IV. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA, da er für die Patienten mit leichter COPD (Stufe I) keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die vom pU angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation stellt aufgrund der Einschränkung in Schritt 6 auf Patienten, die bereits eine duale Therapie erhalten, eine Unterschätzung um den Faktor 5 dar. Insgesamt ist die Berechnung mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Aclidinium/Formoterol sind korrekt. Der pU gibt die Kosten für alle genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie für die inhalativen Kortikosteroide Budesonid und Fluticason an. Zu Beclometason als weiteres inhalatives Kortikosteroid macht der pU keine Angaben. Die Kostendarstellungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien des pU sind fehlerhaft, da der Rabatt gemäß

§ 130a SGB V unberücksichtigt blieb, falsch berechnet wurde oder nicht die wirtschaftlichste Darreichungsform gewählt wurde.

Nach einer Neuberechnung ergeben sich für die zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Ausnahme von Fluticason geringere Jahrestherapiekosten als vom pU ausgewiesen.

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 sowie 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 zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1 des Dossiers, stellt der pU in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Aclidinium/Formoterol und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers, stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus von Aclidinium/Formoterol hinreichend dar.

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

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

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIB des European Public Assessment Reports [EPAR] [30-33]) weitgehend vollständig.

Der pU verweist zudem darauf, dass der EPAR keinen Annex IV enthält.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aclidinium/Formoterol ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 32 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 32: Aclidinium/Formoterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)
	30 % $\leq FEV_1 < 50 \%$ Soll ^c FEV ₁ < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz ^d	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^e mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe II [3]
c: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III [3]
d: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe IV [3]
e: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III und IV [3]
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika

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

Tabelle 33: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation		Kommentar
Aclidinium/ Formoterol	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV ₁ < 80 % Soll) ^a		337 761–398 895 ^b	2 016 483–2 381 466 ^c	Die Angaben des pU sind für die Berechnungsschritte 1 bis 5 nachvollziehbar. Aufgrund der Einschränkung in Schritt 6 auf Patienten, die bereits eine duale Therapie erhalten, liegt eine deutliche Unterschätzung der GKV-Zielpopulation um das 5-fache vor. Die Angaben sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet, da der pU unterschiedliche regionale Quellen heranzieht.
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	30 % ≤ FEV ₁ < 50 % Soll ^d	21 451–25 334 ^b	128 068–151 248 ^c	
		FEV ₁ < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz ^e	2152–2541 ^b	12 847–15 173 ^c	
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD (30 % ≤ FEV ₁ < 50 % Soll bzw. FEV ₁ < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) ^f mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr		30 439–35 948 ^b	181 722–214 614 ^c	
a: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe II [3] b: Angabe des pU c: Angabe des Instituts auf Basis der Daten in Modul 3A des Dossiers d: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III [3] e: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe IV [3] f: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III und IV [3] COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Aclidinium/ Formoterol	erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$) ^b	818,41 ^c	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Aclidinium/Formoterol sind korrekt.
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		
	$30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ ^d FEV ₁ < 30 % oder respiratorische Insuffizienz ^e		
Aclidinium/ Formoterol + ICS ^f	erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. FEV ₁ < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) ^g mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	818,41 ^c + 40,17 bis 240,94 ^c	Das Institut errechnet für Budesonid Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 37,34 € bis 224,55 € ^h .
LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$) ^b	342,38 ^c	Das Institut errechnet für Formoterol Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 318,20 € ^h . Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die beiden anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien betragen für Salmeterol 438,30 € ^c und für Tiotropium 659,30 € ^h . Das Institut errechnet für Budesonid Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 37,34 € bis 224,55 € ^h .
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		
	$30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ ^d FEV ₁ < 30 % oder respiratorische Insuffizienz ^e		
LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) + ICS ^f	erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. FEV ₁ < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) ^g mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	342,38 ^c + 40,17 bis 240,94 ^c	
a: Die wirtschaftlichste Vergleichstherapie ist fett markiert. b: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe II [3] c: Angaben des pU d: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III [3] e: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe IV [3] f: für ICS wird beispielhaft Budesonid dargestellt g: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III und IV [3] h: eigene Berechnung COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; 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“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

*„Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® sollte nicht bei **Asthma** angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® bei Asthma durchgeführt.*

*In klinischen Studien traten mit Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® in der empfohlenen Dosis keine **paradoxen Bronchospasmen** auf. Mit anderen Inhalationstherapien wurden jedoch paradoxe Bronchospasmen beobachtet. Bei Auftreten von Bronchospasmen muss die Behandlung abgebrochen und eine andere Therapie in Erwägung gezogen werden.*

*Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® ist nicht zur Behandlung von **akuten Bronchospasmus-Anfällen** indiziert.*

*Patienten mit einem **Myokardinfarkt** während der vorangegangenen 6 Monate, einer **instabilen Angina pectoris**, einer **erstmalig diagnostizierten Arrhythmie** während der vorangegangenen 3 Monate, einem QTc (Bazett-Formel) über 470 msec oder einer Krankenhauseinweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund **einer Herzinsuffizienz der Stadien III und IV** gemäß der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA III und NYHA IV) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden. β 2-Adrenozeptoragonisten können bei einigen Patienten einen Anstieg von Pulsfrequenz und Blutdruck, Veränderungen im Elektrokardiogramm, wie beispielsweise eine T-Wellen-Abflachung, eine ST-Senkung und ein verlängertes QTc-Intervall, verursachen. Bei Auftreten solcher Wirkungen kann es notwendig werden, die Behandlung abzubrechen. Lang wirksame β 2-Adrenozeptoragonisten sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer aktuell bestehenden oder früher aufgetretenen Verlängerung des QTc-Intervalls bzw. bei Patienten unter Therapie mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall beeinflussen.*

*Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® sollte bei Patienten mit schweren **kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfleiden, Thyreotoxikose** und bei Patienten mit **Phäochromozytom** nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Anwendung hoher Dosen von β 2-Adrenozeptoragonisten können Wirkungen auf den Stoffwechsel, wie **Hyperglykämie und Hypokaliämie**, beobachtet werden. In klinischen Phase III-Studien war die Inzidenz deutlicher Anstiege des Blutzuckerspiegels unter Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® gering (0,1 %) und ähnlich wie unter Placebo. Hypokaliämie ist für gewöhnlich vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch Hypoxie und Begleitbehandlungen verschärft werden. Hypokaliämie erhöht die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen.*

*Auf Grund seiner anticholinergen Wirkung sollte Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® bei Patienten mit **symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnretention oder mit Engwinkelglaukom** (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.*

*Patienten mit der seltenen hereditären **Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption** sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.“*

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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [online]. 01.2015 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf.
4. Beunckens C, Molenberghs G, Kenward MG. Direct likelihood analysis versus simple forms of imputation for missing data in randomized clinical trials. Clin Trials 2005; 2(5): 379-386.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance [online]. 11.2007 [Zugriff: 03.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071575>.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500130880.
9. AstraZeneca. Duaklar Genuair 340 Mikrogramm/ 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 15.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD, Langfassung, Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 06.02.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_abgelaufen.pdf.
11. AstraZeneca. Oxis Turbohaler 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 24.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD010177.
13. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005; 2(1): 99-103.
14. Leidy NK, Sexton CC, Jones PW, Notte SM, Monz BU, Nelsen L et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax* 2014; 69(5): 443-449.
15. Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman M, Jones PW et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res* 2014; 15(1): 124.
16. Leidy NK, Murray LT, Jones P, Sethi S. Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(3): 316-325.
17. Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
18. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2014: Deutschland und Internationales. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2014. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2014.pdf?__blob=publicationFile.
19. 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.
20. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 523-532.
21. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TRJ, Hesselink AE, Rutten-van Mölken MPMH. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med* 2006; 100(1): 83-86.
22. Kretschmann J, Hagen B, Altenhofen L, Weber A, Groos S. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikationen in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 18. GAA-Jahrestagung; 20-22.10.2011; Köln Deutschland. 12.10.2011 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml>.
23. Boehringer Ingelheim. Spiriva Respimat: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 19.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

25. HEXAL. Salmeterol HEXAL: Fachinformation [online]. 02.2012 [Zugriff: 15.04.2015]. URL: http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/salmeterol_hexal.pdf.
26. MEDA Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer; Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 19.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Novartis Pharma. Foradil P: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 19.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. PB Pharma. Cyclocaps Budesonid 800 µg: Fachinformation [online]. In: AMIS: öffentlicher Teil. 08.2012 [Zugriff: 15.04.2015]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2012/09/12/2163082/OBFM9BC1869201CD857D.rtf>.
29. AbZ-Pharma. Beclometason-CT Dosieraerosol: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 02.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. European Medicines Agency. Duaklir Genuair: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 05.12.2014 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003745/WC500178413.pdf.
31. European Medicines Agency. Brimica Genuair: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 04.02.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003969/WC500178254.pdf.
32. European Medicines Agency. Brimica Genuair: European public assessment report [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 21.03.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003969/WC500178256.pdf.
33. European Medicines Agency. Duaklir Genuair: European public assessment report [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003745/WC500178415.pdf.

Anhang A – Ergänzend dargestellte Analysen

Tabelle 35: Ergebnisse (Exazerbationsrate) – RCT, direkter Vergleich:
Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie	Aclidinium/ Formoterol			Formoterol			Aclidinium/ Formoterol vs. Formoterol
Endpunkt Studie	N	n / Exposition ^a	Rate pro Patient / Jahr ^b [95 %-KI]	N	n / Exposition ^a	Rate pro Patient / Jahr ^b [95 %-KI]	Rate Ratio ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Morbidität							
moderate Exazerbationen (HCRU)							
ACLIFORM	182	9 / 78,4	0,11	195	23 / 82,2	0,28	0,40 [0,18; 0,89]; 0,024
AUGMENT	211	26 / 85,0	0,30	198	18 / 83,9	0,22	1,38 [0,72; 2,63]; 0,331
LAC-MD-32	220	57 / 186,0	0,32	115	25 / 92,3	0,28	1,11 [0,66; 1,89]; 0,686
Gesamt	Heterogenität ^d : Q = 6,11; df = 2; p = 0,047; I ² = 67,3 %						
schwere Exazerbationen (HCRU)							
ACLIFORM	182	2 / 78,4	< 0,001	195	1 / 82,2	< 0,001	2,09 [0,19; 23,41]; 0,548
AUGMENT	211	1 / 85,0	0,01	198	4 / 83,9	0,04	0,21 [0,02; 1,91]; 0,166
LAC-MD-32	220	8 / 186,0	0,03	115	11 / 92,3	0,07	0,40 [0,12; 1,36]; 0,140
Gesamt							0,47 [0,17; 1,25]; 0,131 ^d
a: Exposition = Summe der Behandlungsdauern der ITT-Patienten geteilt durch 365,25 Tage							
b: Adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression							
c: p-Werte durch Wald-Test ermittelt							
d: Eigene Berechnung aus Meta-Analyse							
HCRU: Health Care Resource Utilization; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Exazerbationen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Tabelle 36: Ergebnisse (Exazerbationsrate) – RCT, direkter Vergleich:
Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie	Aclidinium/ Formoterol + ICS			Formoterol + ICS			Aclidinium/ Formoterol + ICS vs. Formoterol+ ICS
Endpunkt Studie	N	n / Exposition ^a	Rate pro Patient / Jahr ^b [95 %-KI]	N	n / Exposition ^a	Rate pro Patient / Jahr ^b [95 %-KI]	Rate Ratio ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Morbidität							
moderate Exazerbationen (HCRU)							
ACLIFORM	20	5 / 9,0	0,64	11	5 / 4,7	1,25	0,52 [0,11; 2,40]; 0,400
AUGMENT	6	3 / 2,5	1,15	9	3 / 2,9	1,37	0,84 [0,12; 5,71]; 0,855
LAC-MD-32	8	14 / 5,1	n. b.	2	1 / 0,4	n. b.	n. b.
Gesamt							0,83 [0,25; 2,73]; 0,765 ^d
schwere Exazerbationen (HCRU)							
ACLIFORM	20	0 / 9,0	0,00	11	0 / 4,7	0,00	0,81 [0,00; – ^e]; > 0,999
AUGMENT	6	0 / 2,5	0,00	9	0 / 2,9	0,00	0,02 [0,00; – ^e]; 0,944
LAC-MD-32	8	0 / 5,1	n. b.	2	0 / 0,4	n. b.	n. b.
Gesamt							0,01 [0,00; – ^e]; 0,933 ^d
a: Exposition = Summe der Behandlungsdauern der ITT-Patienten geteilt durch 365,25 Tage b: Adjustierte Raten und Rate Ratios aus Negativ-Binomial-Regression c: p-Werte durch Wald-Test ermittelt d: Aus IPD-Meta-Analyse e: Obere Konfidenzintervallsgrenze > 1 000 000 HCRU: Health Care Ressource Utilisation; ICS: inhalative Kortikosteroide; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Exazerbationen; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Tabelle 37: Ergebnisse inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie	Aclidinium/Formoterol		Formoterol		Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
Endpunkt					
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ACLIFORM	182	0 (0)	195	1 (0,5)	n. b.
AUGMENT / LAC-MD-36	211	1 (0,5)	198	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	220	2 (0,9)	115	0 (0)	n. b.
Gesamt	1,41 [0,23; 8,65]; 0,708 ^a				
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder ^b)	Keine Analyse durchgeführt, da keine verwertbaren ^c 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				
COPD-Symptome (E-RS-Responder ^d)	Keine Analyse durchgeführt, da keine verwertbaren ^c 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				
moderate Exazerbationen (HCRU)					
ACLIFORM	182	9 (4,9)	195	22 (11,3)	0,44 [0,21; 0,93]; 0,031
AUGMENT / LAC-MD-36	211	35 (16,6)	198	31 (15,7)	1,06 [0,68; 1,65]; 0,798
LAC-MD-32	220	44 (20,0)	115	25 (21,7)	0,92 [0,59; 1,42]; 0,708
Gesamt	Heterogenität ^a : Q = 4,07; df = 2; p = 0,130; I ² = 50,9 %				
schwere Exazerbationen (HCRU)					
ACLIFORM	182	2 (1,1)	195	1 (0,5)	2,14 [0,20; 23,43]; 0,532
AUGMENT / LAC-MD-36	211	1 (0,5)	198	7 (3,5)	0,13 [0,02; 1,08]; 0,059
LAC-MD-32	220	7 (3,2)	115	8 (7,0) ^e	0,46 [0,17; 1,23]; 0,121 ^e
Gesamt	0,46 [0,14; 1,51]; 0,200 ^a				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^f	Keine Analyse durchgeführt, da keine verwertbaren ^c 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Aclidinium/Formoterol		Formoterol		Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE					
ACLIFORM	182	88 (48,4)	195	106 (54,4)	
AUGMENT / LAC-MD-36	211	147 (69,7)	198	130 (65,7)	
LAC-MD-32	220	149 (67,7)	115	76 (66,1)	
Gesamt					
SUE					
ACLIFORM	182	9 (4,9)	195	10 (5,1)	0,96 [0,40; 2,32]; 0,935
AUGMENT / LAC-MD-36	211	17 (8,1)	198	12 (6,1)	1,33 [0,65; 2,71]; 0,434
LAC-MD-32	220	23 (10,5)	115	13 (11,3)	0,92 [0,49; 1,76]; 0,811
Gesamt					1,06 [0,70; 1,61]; 0,791 ^a
Abbruch wegen UE					
ACLIFORM	182	4 (2,2)	195	5 (2,6)	0,86 [0,23; 3,14]; 0,816
AUGMENT / LAC-MD-36	211	15 (7,1)	198	8 (4,0)	1,76 [0,76; 4,06]; 0,185
LAC-MD-32	220	14 (6,4)	115	6 (5,2)	1,22 [0,48; 3,09]; 0,675
Gesamt					1,35 [0,77; 2,36]; 0,298 ^a
a: eigene Berechnung aus Meta-Analyse b: Patienten mit TDI-Gesamtscore ≥ 1 c: Für Woche 52 lagen Daten nur für die in der Extensionsstudie LAC-MD-36 eingeschlossenen Patienten vor. d: E-RS-Gesamtscore Responder: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte e: Diskrepanzen zwischen Angaben im Modul 4 A und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Werte stammen aus Zusatzanalysen des pU in Modul 5. f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore ≥ 4 COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; HCRU: Health Care Resource Utilization; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 38: Ergebnisse inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36– RCT, direkter Vergleich: Acclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie	Acclidinium/Formoterol + ICS		Formoterol + ICS		Acclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS
Endpunkt					
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität					
ACLIFORM	20	0 (0)	11	0 (0)	n. b.
AUGMENT / LAC-MD-36	6	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	8	0 (0)	2	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^a	Keine Analyse durchgeführt, da keine verwertbaren ^b 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				
COPD-Symptome (E-RS-Responder) ^c	Keine Analyse durchgeführt, da keine verwertbaren ^b 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				
moderate Exazerbationen (HCRU)	Keine Analyse durchgeführt, da keine 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				
schwere Exazerbationen (HCRU)	Keine Analyse durchgeführt, da keine 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^e	Keine Analyse durchgeführt, da keine verwertbaren ^b 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT / LAC-MD-36 vorhanden				
Nebenwirkungen					
UE					
ACLIFORM	20	10 (50,0)	11	5 (45,5)	
AUGMENT / LAC-MD-36	6	5 (83,3)	9	5 (55,6)	
LAC-MD-32	8	7 (87,5)	2	0 (0)	
Gesamt					
SUE					
ACLIFORM	20	1 (5,0)	11	0 (0)	0,05 [–0,05; 0,15]; 0,305
AUGMENT / LAC-MD-36	6	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	8	0 (0)	2	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Ergebnisse inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36– RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS (Fragestellung 2)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Aclidinium/Formoterol + ICS		Formoterol + ICS		Aclidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UE					
ACLIFORM	20	0 (0)	11	1 (9,1)	0,19 [0,01; 4,32]; 0,172 ^f
AUGMENT / LAC-MD-36	6	0 (0)	6	0 (0)	n. b.
LAC-MD-32	8	0 (0)	2	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
a: Patienten mit TDI-Gesamtscore ≥ 1 b: Für die Auswertung nach 52 Wochen lagen Daten nur für die in der Extensionsstudie LAC-MD-36 eingeschlossenen Patienten vor. c: E-RS-Gesamtscore Responder: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte d: eigene Berechnung aus Meta-Analyse e: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore ≥ 4 f: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; HCRU: Health Care Ressource Utilization; ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St George's Respiratory Questinnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 39: Ergebnisse (Exazerbationsrate) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie	Aclidinium/ Formoterol			Formoterol			Aclidinium/ Formoterol vs. Formoterol
Endpunkt Studie	N	n / Exposition ^a	Rate pro Patient / Jahr ^b [95 %-KI]	N	n / Exposition ^a	Rate pro Patient / Jahr ^b [95 %-KI]	Rate Ratio ^b [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
moderate Exazerbationen (HCRU)							
ACLIFORM	182	9 / 78,4	0,11	195	23 / 82,2	0,28	0,40 [0,18; 0,89]; 0,024
AUGMENT / LAC-MD-36	211	42 / 142,8	0,29	198	39 / 141,5	0,28	1,03 [0,64; 1,68]; 0,896
LAC-MD-32	220	57 / 186,0	0,32	115	25 / 92,3	0,28	1,11 [0,66; 1,89]; 0,686
Gesamt	Heterogenität ^c : Q = 4,86; df = 2; p = 0,088; I ² = 58,9 %						
schwere Exazerbationen (HCRU)							
ACLIFORM	182	2 / 78,4	< 0,001	195	1 / 82,2	< 0,001	2,09 [0,19; 23,41]; 0,548
AUGMENT / LAC-MD-36	211	1 / 142,8	0,01	198	7 / 141,5	0,05	0,13 [0,02; 1,06]; 0,056
LAC-MD-32	220	8 / 186,0	0,03	115	11 / 92,3	0,07	0,40 [0,12; 1,36]; 0,140
Gesamt							0,41 [0,12; 1,47]; 0,173
a: Exposition = Summe der Behandlungsdauern der ITT-Patienten geteilt durch 365,25 Tage							
b: Adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt aus Negativ-Binomial-Regression							
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse							
HCRU: Health Care Resource Utilization; KI: Konfidenzintervall; ITT: intention to treat; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Exazerbationen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Tabelle 40: Ergebnisse (Exazerbationsrate) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie	Aclidinium/ Formoterol + ICS			Formoterol + ICS			Aclidinium/ Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS
Endpunkt Studie	N	n / Exposition	Rate pro Patient / Jahr [95 %-KI]	N	n / Exposition	Rate pro Patient / Jahr [95 %-KI]	Rate Ratio ^a [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
moderate Exazerbationen (HCRU)	Keine Analyse durchgeführt, da keine 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT/LAC-MD-36 vorhanden						
schwere Exazerbationen (HCRU)	Keine Analyse durchgeführt, da keine 52-Wochen-Ergebnisse für die Studie AUGMENT/LAC-MD-36 vorhanden						
HCRU: Health Care Ressource Utilization; ICS: inhalative Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Exazerbationen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Anhang B – Abbildungen der Meta-Analysen

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol - Ersetzung

TDI

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

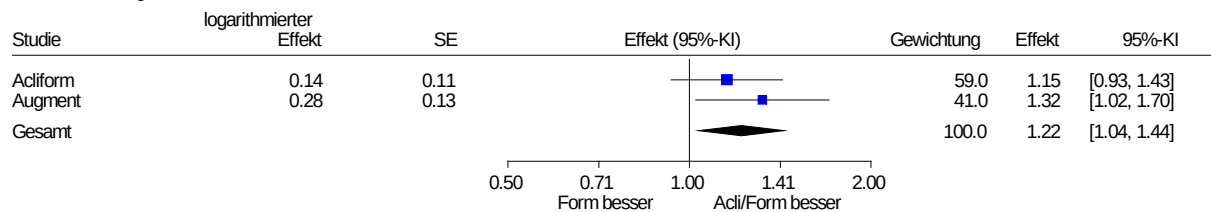


Abbildung 1: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol

E-RS Gesamt

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

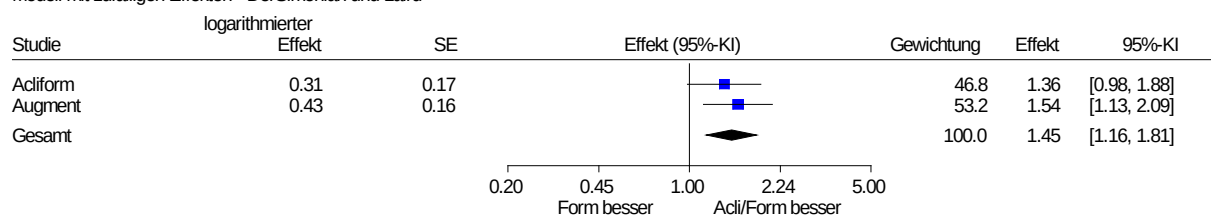


Abbildung 2: Meta-Analyse, COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol

Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

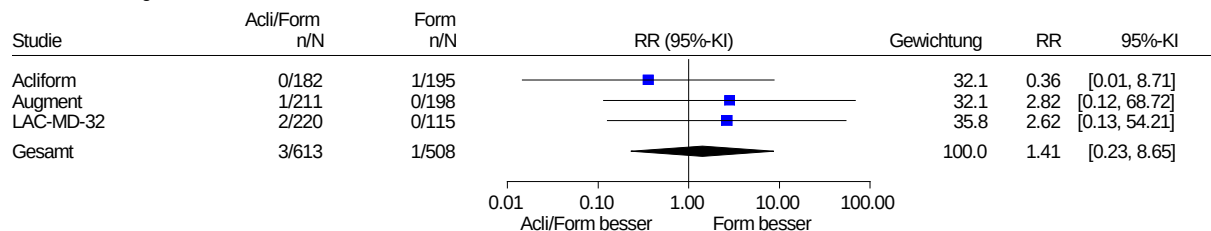


Abbildung 3: Meta-Analyse, Gesamtmortalität, Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol
moderate Exazerbation
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

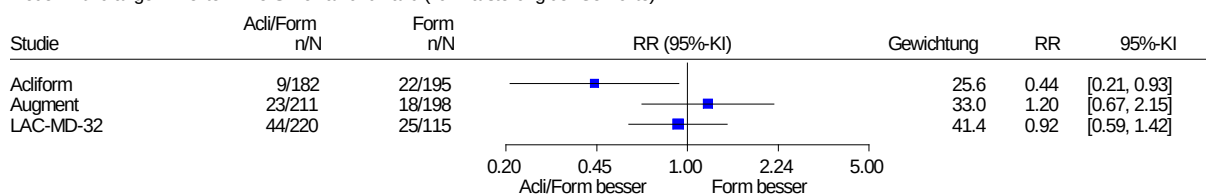


Abbildung 4: Meta-Analyse, moderate Exazerbationen (HCRU), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol
schwere Exazerbation
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

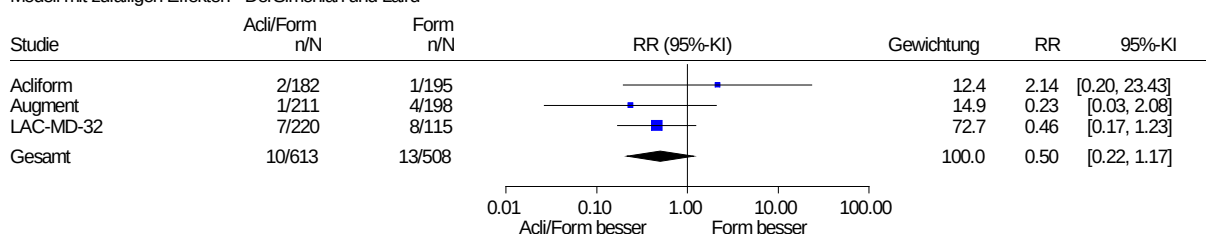


Abbildung 5: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen (HCRU), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol
SUE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

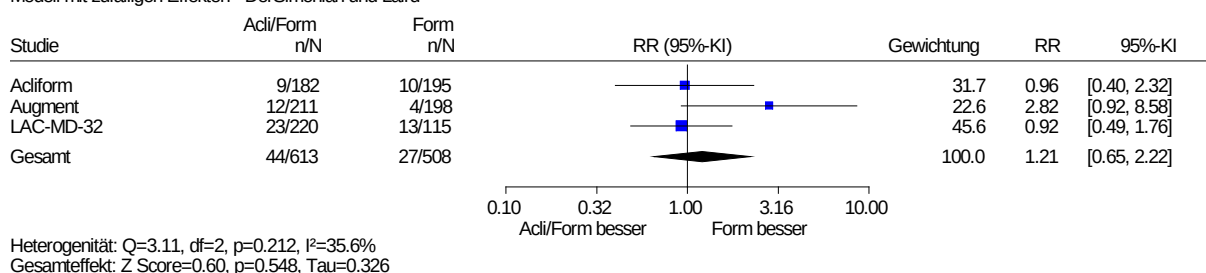


Abbildung 6: Meta-Analyse, SUE, Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol

AbbruchUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

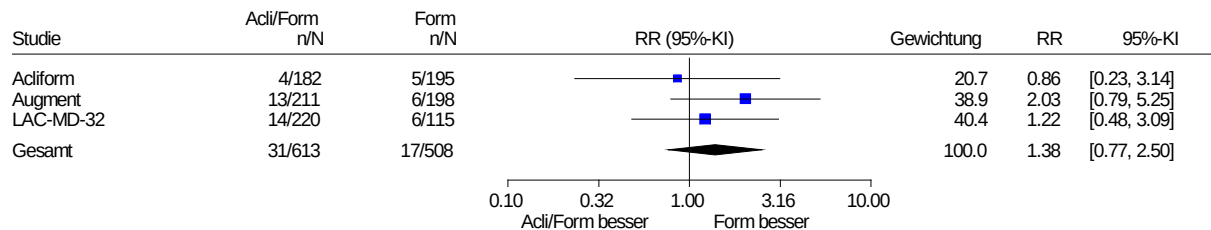


Abbildung 7: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol+ICS vs. Formoterol+ICS

moderate Exazerbationen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

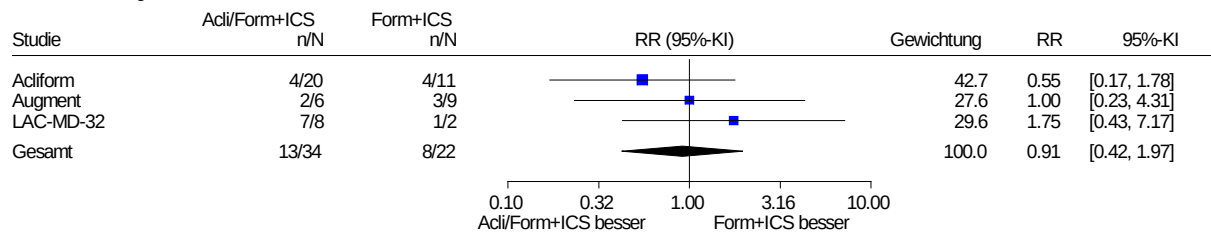


Abbildung 8: Meta-Analyse, moderate Exazerbationen (HCRU), Acidinium/Formoterol + ICS vs. Formoterol + ICS, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

Acidiniumbromid vs. Formoterol - COPD-Ersetzung
TDI-Responder
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

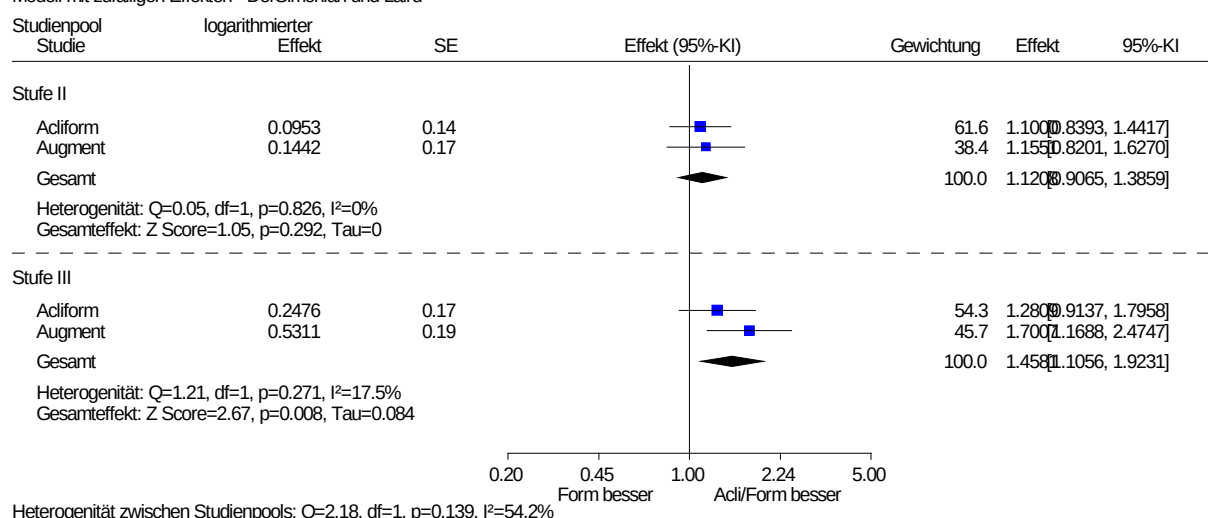


Abbildung 9: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Subgruppenanalysen (COPD-Schweregrad), Acidiniumbromid vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidiniumbromid vs. Formoterol - COPD
E-RS-Responder
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

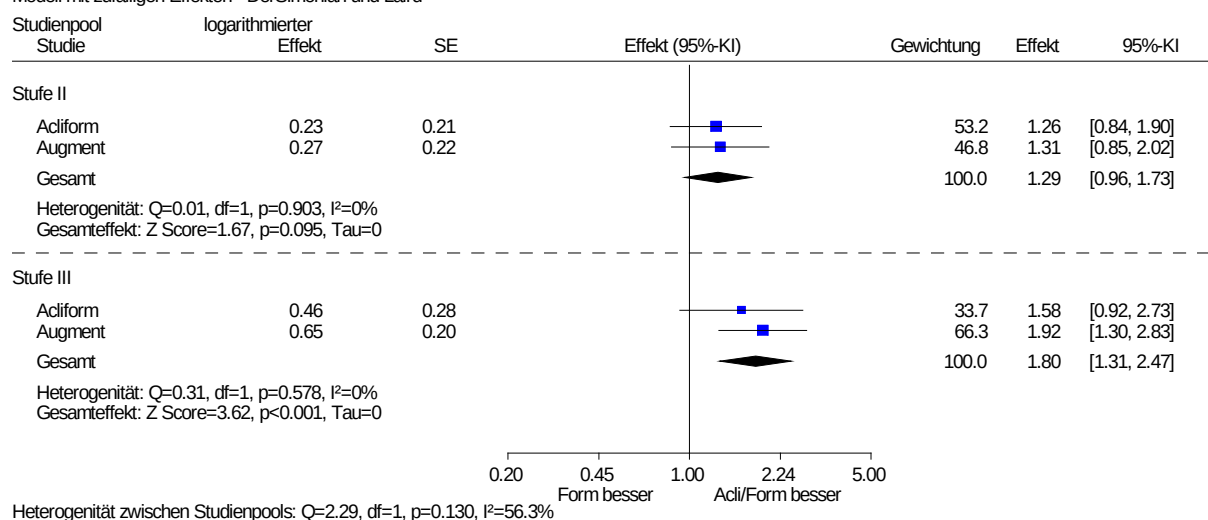


Abbildung 10: Meta-Analyse, COPD-Symptome (E-RS-Responder), Subgruppenanalysen (COPD-Schweregrad), Acidiniumbromid vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol - COPD
SG_Schweregrad_schwereExas
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

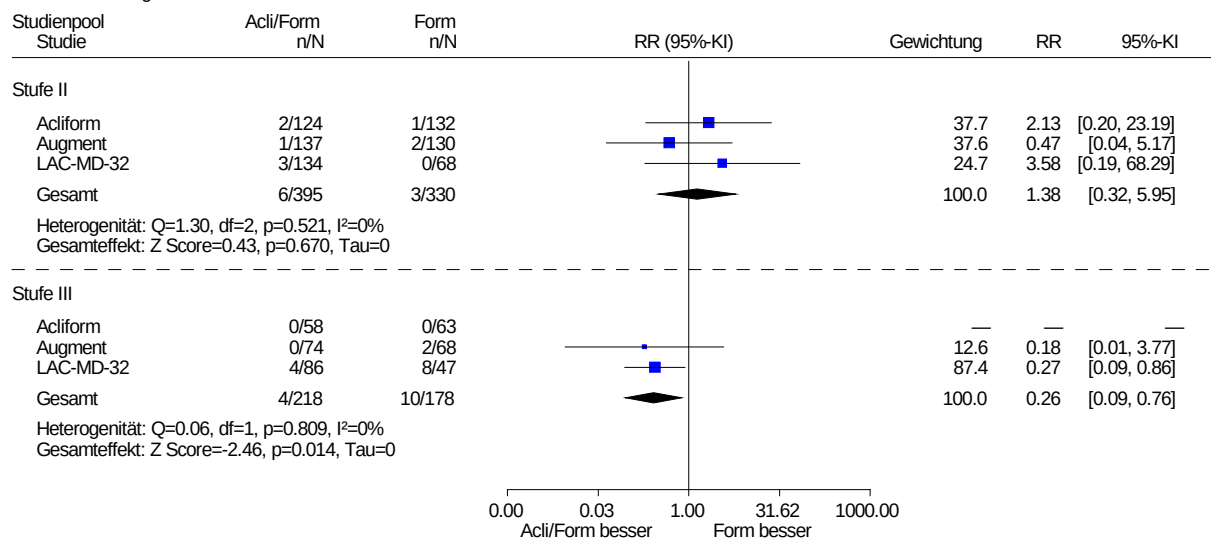


Abbildung 11: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen (HCRU), Subgruppenanalysen (COPD-Schweregrad), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol
moderate Exazerbationsrate
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

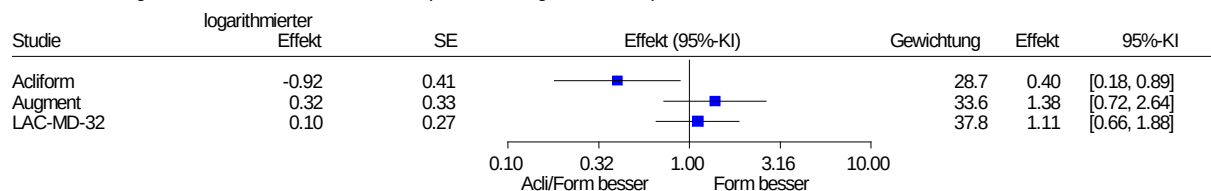


Abbildung 12: Meta-Analyse, Rate moderater Exazerbationen (HCRU) (ergänzend dargestellt), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
schwere Exazerbationsrate
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

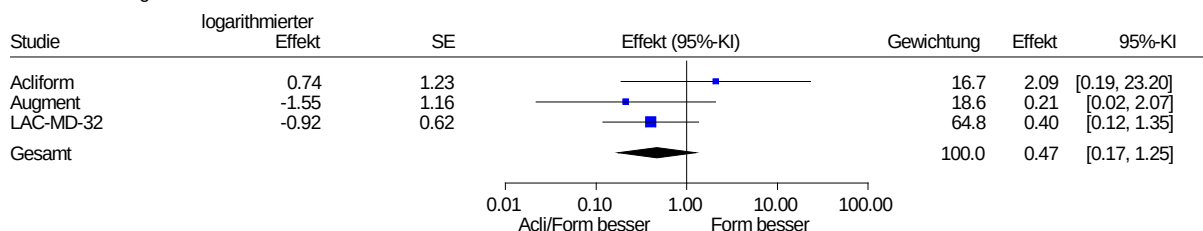


Abbildung 13: Meta-Analyse, Rate schwerer Exazerbationen (HCRU) (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
Sens. Mortalitaet
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

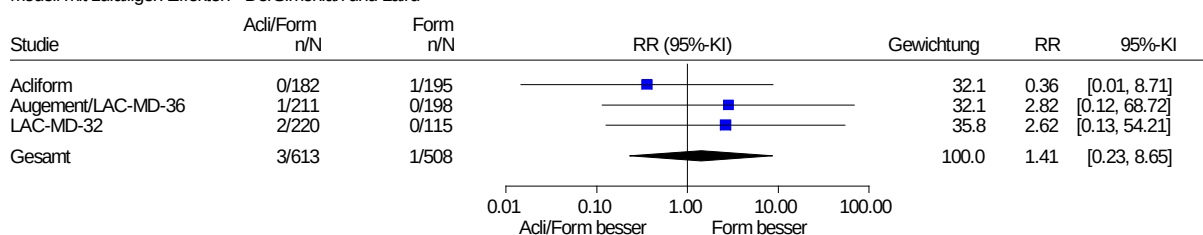


Abbildung 14: Meta-Analyse, Gesamtmortalität inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
Sens. moderate Exazerbation
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

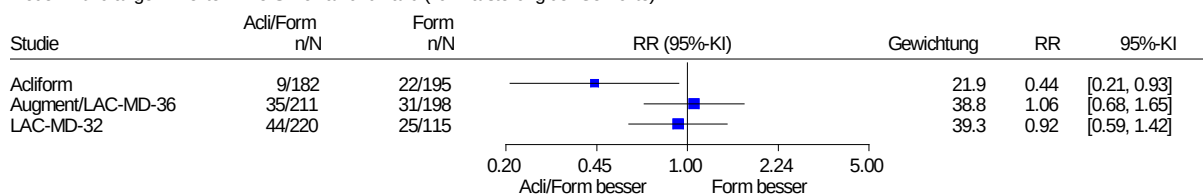


Abbildung 15: Meta-Analyse, moderate Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol
Sens_schwere Exazerbation
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

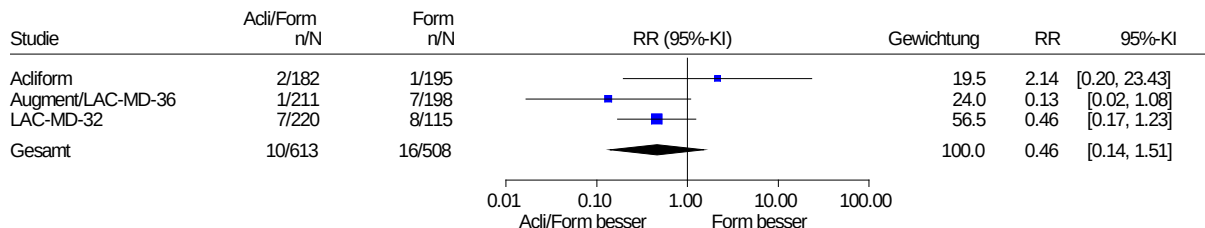


Abbildung 16: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol
Sens_SUE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

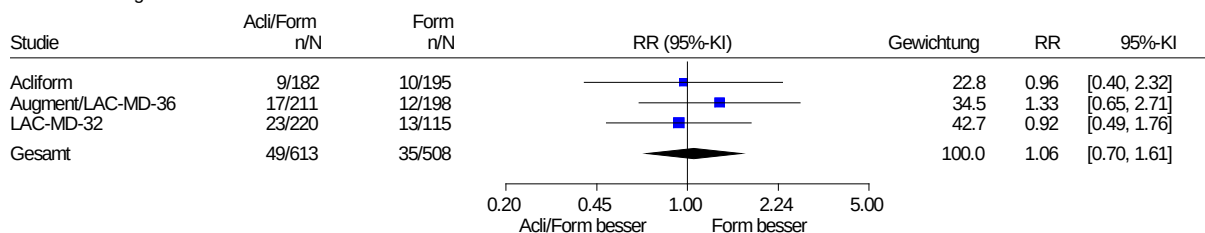


Abbildung 17: Meta-Analyse, SUE inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Acidinium/Formoterol vs. Formoterol
Sens_AbrbruchUE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

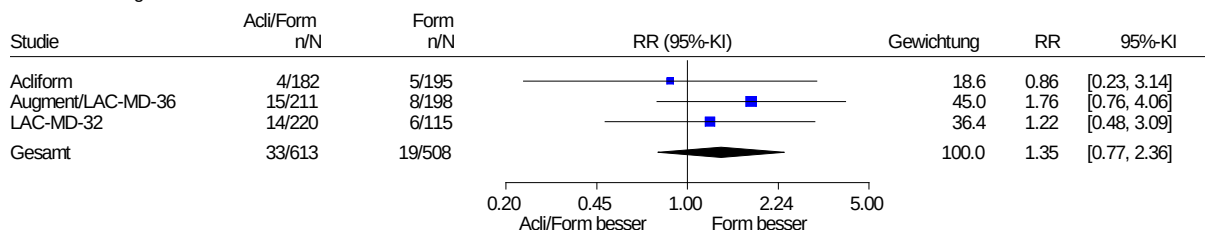
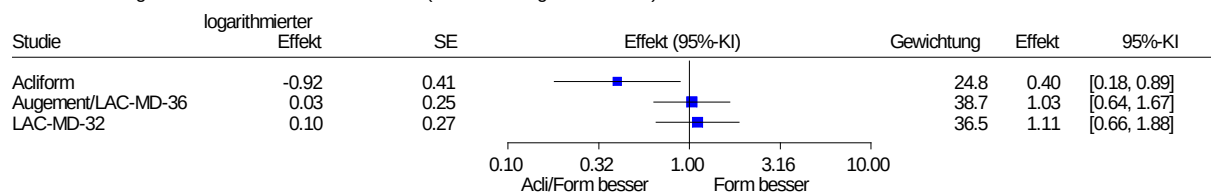


Abbildung 18: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Acidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

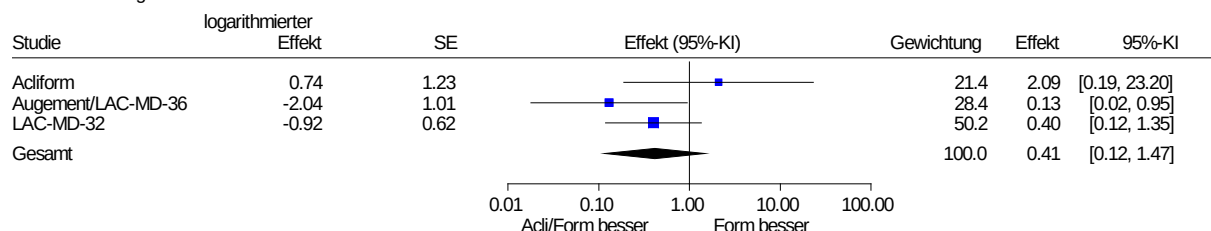
Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
Sens. moderate Exazerbationsrate
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=4.86$, $df=2$, $p=0.088$, $I^2=58.9\%$

Abbildung 19: Meta-Analyse, Rate moderater Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol
Sens. schwere Exazerbationsrate
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.04$, $df=2$, $p=0.218$, $I^2=34.3\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.36, $p=0.173$, Tau=0.671

Abbildung 20: Meta-Analyse, Rate schwerer Exazerbationen (HCRU) inklusive 52-Wochen-Daten aus Studie LAC-MD-36 (ergänzend dargestellt), Aclidinium/Formoterol vs. Formoterol, Effektschätzer: Rate Ratio, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

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 (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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; Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrankungen e. V.	nein	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 Einrichtung³, 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?

³ 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 Einrichtung³, 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?