

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Aclidiniumbromid und Formoterol
(Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®])*

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Bronchodilatatorische Dauertherapie
bei erwachsenen COPD Patienten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.01.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	24
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.2.1 Bewertungsrelevante Patientenpopulation.....	37
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	44
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	45
4.2.5.2.4 Auswertung der Endpunkte.....	50
4.2.5.2.4.1 Populationsdefinition.....	50
4.2.5.2.4.2 Grundsätzliches Vorgehen bei der Darstellung von Endpunkten....	51
4.2.5.2.4.3 Vorgehen bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten.....	53
4.2.5.2.4.4 Vorgehen bei der Analyse von Sicherheitsendpunkten.....	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	69
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	72

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	86
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1	Endpunkte - RCT	90
4.3.1.3.1.1	Fragestellung 1	91
4.3.1.3.1.1.1	TDI-Responder – Fragestellung 1	91
4.3.1.3.1.1.2	TDI-Gesamtscore - Fragestellung 1	102
4.3.1.3.1.1.3	E-RS-Responder – Fragestellung 1	112
4.3.1.3.1.1.4	E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot – Fragestellung 1	122
4.3.1.3.1.1.5	E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf – Fragestellung 1	129
4.3.1.3.1.1.6	E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome – Fragestellung 1	137
4.3.1.3.1.1.7	E-RS-Gesamtscore - Fragestellung 1	143
4.3.1.3.1.1.8	Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	153
4.3.1.3.1.1.9	Anzahl an Patienten mit schweren COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	161
4.3.1.3.1.1.10	Anzahl von Patienten mit moderaten/ schweren COPD- Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 1	168
4.3.1.3.1.1.11	Rate moderater COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	175
4.3.1.3.1.1.12	Rate schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	183
4.3.1.3.1.1.13	Rate moderater/ schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 1	191
4.3.1.3.1.1.14	COPD-Exazerbationen (EXACT) - Fragestellung 1	198
4.3.1.3.1.1.15	SGRQ-Responder - Fragestellung 1	206
4.3.1.3.1.1.16	SGRQ-Gesamtscore - Fragestellung 1	214
4.3.1.3.1.1.17	EQ-5D – Fragestellung 1	223
4.3.1.3.1.1.18	Unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1	228
4.3.1.3.1.1.19	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1	233
4.3.1.3.1.1.20	Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Fragestellung 1	240
4.3.1.3.1.1.21	Mortalität - Fragestellung 1	246
4.3.1.3.1.2	Fragestellung 2	250
4.3.1.3.1.2.1	TDI-Responder – Fragestellung 2	250
4.3.1.3.1.2.2	TDI-Gesamtscore – Fragestellung 2	255
4.3.1.3.1.2.3	E-RS-Responder – Fragestellung 2	262
4.3.1.3.1.2.4	E-RS-Gesamtscore – Fragestellung 2	266
4.3.1.3.1.2.5	Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2	272
4.3.1.3.1.2.6	Anzahl an Patienten mit schweren COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2	277
4.3.1.3.1.2.7	Anzahl an Patienten mit moderaten/ schweren COPD- Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2	281
4.3.1.3.1.2.8	Rate moderater COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2	286

4.3.1.3.1.2.9	Rate schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2	291
4.3.1.3.1.2.10	Rate moderater/ schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2	296
4.3.1.3.1.2.11	COPD-Exazerbationen (EXACT) – Fragestellung 2	301
4.3.1.3.1.2.12	SGRQ-Responder – Fragestellung 2	307
4.3.1.3.1.2.13	SGRQ-Gesamtscore – Fragestellung 2	310
4.3.1.3.1.2.14	EQ-5D – Fragestellung 2.....	318
4.3.1.3.1.2.15	Unerwünschte Ereignisse – Fragestellung 2	322
4.3.1.3.1.2.16	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Fragestellung 2.....	326
4.3.1.3.1.2.17	Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Fragestellung 2	330
4.3.1.3.1.2.18	Mortalität – Fragestellung 2	334
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen - RCT	336
4.3.1.3.2.1	Fragestellung 1	337
4.3.1.3.2.1.1	Subgruppenanalyse TDI Responder – Fragestellung 1	337
4.3.1.3.2.1.2	Subgruppenanalyse TDI-Gesamtscore - Fragestellung 1.....	338
4.3.1.3.2.1.3	Subgruppenanalyse E-RS-Responder - Fragestellung 1	338
4.3.1.3.2.1.4	Subgruppenanalyse E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot – Fragestellung 1	346
4.3.1.3.2.1.5	Subgruppenanalyse E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf – Fragestellung 1	350
4.3.1.3.2.1.6	Subgruppenanalyse E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome– Fragestellung 1.....	355
4.3.1.3.2.1.7	Subgruppenanalyse E-RS-Gesamtscore - Fragestellung 1.....	358
4.3.1.3.2.1.8	Subgruppenanalyse Anzahl Patienten mit moderaten Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	368
4.3.1.3.2.1.9	Subgruppenanalyse schwere Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	372
4.3.1.3.2.1.10	Subgruppenanalyse Anzahl Patienten mit moderaten/ schweren Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	379
4.3.1.3.2.1.11	Subgruppenanalyse Rate moderater Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	382
4.3.1.3.2.1.12	Subgruppenanalyse Rate schwerer Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	386
4.3.1.3.2.1.13	Subgruppenanalyse Rate moderater/ schwerer Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1	386
4.3.1.3.2.1.14	Subgruppenanalyse Exazerbationen (EXACT) - Fragestellung 1	392
4.3.1.3.2.1.15	Subgruppenanalyse SGRQ-Responder - Fragestellung 1	395
4.3.1.3.2.1.16	Subgruppenanalyse SGRQ-Gesamtscore - Fragestellung 1... 397	
4.3.1.3.2.1.17	Subgruppenanalyse EQ-5D - Fragestellung 1	406
4.3.1.3.2.1.18	Subgruppenanalyse unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1	406
4.3.1.3.2.1.19	Subgruppenanalyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1	409

4.3.1.3.2.1.20	Subgruppenanalyse Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Fragestellung 1	411
4.3.1.3.2.1.21	Subgruppenanalyse Mortalität - Fragestellung 1	413
4.3.1.3.2.2	Fragestellung 2	413
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	414
4.3.1.3.3.1	Fragestellung 1 - Patienten mit COPD Stufe II oder III ohne eine ICS-Begleittherapie	414
4.3.1.3.3.2	Fragestellung 2 - Patienten mit COPD Stufe III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und einer ICS-Begleittherapie	418
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	422
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	422
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	422
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	422
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	423
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	423
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	425
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	426
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	426
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	426
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	427
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	427
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	428
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	429
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	429
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	429
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	429
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	429
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	430
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	430
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	431
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	431
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	432
4.4.2	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	438
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	438
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	438
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	438
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	439
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	439
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	440
4.7	Referenzliste.....	441

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	445
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	449
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	451
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	452
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	461
E.1 : ACLIFORM (M/40464/30)	462
E.2 : AUGMENT (LAC-MD-31).....	477
E.3 : LAC-MD-36	493
E.4 : LAC-MD-32	506
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	516

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Für die frühe Nutzenbewertung relevante Endpunkte im Indikationsgebiet der COPD	29
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien	30
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien	31
Tabelle 4-4: Bildung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation für Fragestellung 1	40
Tabelle 4-5: Bildung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation für Fragestellung 2	43
Tabelle 4-6: Übersicht der Operationalisierung und Darstellung im Dossier dargestellter patientenrelevanter Endpunkte	45
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-13: Vormedikation der Studienpopulation und der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (differenziert nach allen und in deutschen Zentren) und der – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-14: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Fragestellung 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-15: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Fragestellung 1 in deutschen Zentren – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-17: Exazerbationshistorie der bewertungsrelevanten Patientenpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Responder	91
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92

Tabelle 4-22: Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-23: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-24: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Gesamtscore	102
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-27: Ergebnisse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-28: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder	112
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-31: Ergebnisse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-32: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot.....	122
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-36: Ergebnisse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-37: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf.....	129
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-41: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	135
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome.....	137

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome in RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-44: Ergebnisse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-45: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Gesamtscore	143
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-48: Ergebnisse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-49: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt moderate COPD-Exazerbationen	154
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-53: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt schwere Exazerbationen	161
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-57: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen	168
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-61: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Moderate COPD-Exazerbationen	175

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-65: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen	183
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-69: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen	191
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-73: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Exazerbationen (EXACT).....	198
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen (EXACT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-77: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Responder	206
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-80: Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-81: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Gesamtscore	214
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-85: Ergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-86: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D.....	223
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	228
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-93: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-94: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	234
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-96: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-97: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	240
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-101: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Mortalität.....	246
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	248
Tabelle 4-105: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Responder	251

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-108: Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-109: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Gesamtscore	256
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-112: Ergebnisse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Tabelle 4-113: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-114: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder	262
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-116: Ergebnisse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-117: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Gesamtscore	266
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-120: Ergebnisse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-121: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-122: Operationalisierung von Endpunkt moderate COPD-Exazerbationen	272
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Anzahl an Patienten mit mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-125: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Anzahl an Patienten mit mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-126: Operationalisierung von Endpunkt schwere Exazerbationen	277
Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Anzahl an Patienten mit mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279

Tabelle 4-129: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Anzahl an Patienten mit mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	280
Tabelle 4-130: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen	281
Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	283
Tabelle 4-133: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten/ schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-134: Operationalisierung von Endpunkt Moderate COPD-Exazerbationen	286
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-136: Ergebnisse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-137: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Tabelle 4-138: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen	291
Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-141: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	294
Tabelle 4-142: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen	296
Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-145: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-146: Operationalisierung von Exazerbationen (EXACT).....	301
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen (EXACT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-149: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	305
Tabelle 4-150: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Responder	307
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-152: Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	309
Tabelle 4-153: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Tabelle 4-154: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Gesamtscore	311
Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Tabelle 4-156: Ergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-157: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Tabelle 4-158: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D.....	318
Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-160: Ergebnisse für EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle 4-161: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	322
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323
Tabelle 4-163: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	324
Tabelle 4-164: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	325
Tabelle 4-165: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	326
Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Tabelle 4-167: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	328
Tabelle 4-168: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329
Tabelle 4-169: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	330
Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	331
Tabelle 4-172: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	333
Tabelle 4-173: Operationalisierung von Mortalität.....	334
Tabelle 4-174: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	334
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	335
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Tabelle 4-176: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	339
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter	340
Tabelle 4-179: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Geschlecht	344
Tabelle 4-180: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Region	345
Tabelle 4-181: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	346
Tabelle 4-182: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter..	347
Tabelle 4-183: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Region	348
Tabelle 4-184: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	350
Tabelle 4-185: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter	352
Tabelle 4-186: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Geschlecht.....	354
Tabelle 4-187: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	356
Tabelle 4-188: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Alter	356

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Region.....	357
Tabelle 4-190: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	359
Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	361
Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht	363
Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Region	366
Tabelle 4-194: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation(HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	369
Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT nach Geschlecht.....	370
Tabelle 4-196: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	372
Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	374
Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht.....	376
Tabelle 4-199: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten / schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	379
Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten / schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	380
Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten / schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht	381
Tabelle 4-202: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Rate moderater COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	383
Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse für Rate moderater COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Geschlecht..	384
Tabelle 4-204: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	387

Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse für für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Alter.....	388
Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Geschlecht	389
Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Region	391
Tabelle 4-208: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	392
Tabelle 4-209: Subgruppenergebnisse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Alter.....	393
Tabelle 4-210: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	395
Tabelle 4-211: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter	396
Tabelle 4-212: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400
Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Alter	401
Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Region.....	404
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	406
Tabelle 4-216: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407
Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	408
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	409
Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht	410
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	411
Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht	412
Tabelle 4-222: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte - Fragestellung 1	414
Tabelle 4-223: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte - Fragestellung 2	418

Tabelle 4-224: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	423
Tabelle 4-225: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	423
Tabelle 4-226: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	424
Tabelle 4-227: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	424
Tabelle 4-228: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	425
Tabelle 4-229: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	427
Tabelle 4-230: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	427
Tabelle 4-231: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	428
Tabelle 4-232: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	430
Tabelle 4-233: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkten zu Fragestellung 1 (Patienten mit COPD Stufe II oder III ohne ICS-Begleittherapie).....	434
Tabelle 4-234: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte zu Fragestellung 2 (Patienten mit COPD Stufe III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit einer ICS-Begleittherapie).....	437
Tabelle 4-235: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	438
Tabelle 4-236 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE	446
Tabelle 4-237 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE	447
Tabelle 4-238 (Anhang): Dokumentation der zusätzlichen Suchstrategie in PubMed	448
Tabelle 4-239 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in Cochrane	448
Tabelle 4-240 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)..	452
Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACLIFORM (M/40464/30)	462
Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUGMENT (LAC-MD-31).....	478
Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik LAC-MD-36.....	494
Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAC-MD-32	507
Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACLIFORM	517
Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AUGMENT	541
Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAC-MD-36	565

Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie LAC-MD-32 589

Seite

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Entscheidungsbaum zur Darstellung von Subgruppenergebnissen	52
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-3: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 79)	475
Abbildung 4-4: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle: 28.5.1.)	476
Abbildung 4-5: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 108)	491
Abbildung 4-6: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle: 28.9.1.)	492
Abbildung 4-7: Flow-Chart LAC-MD-36 - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 93)	504
Abbildung 4-8: Flow-Chart LAC-MD-36 - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle: 28.27.1.)	505
Abbildung 4-9: Flow-Chart LAC-MD-32 - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 90)	514
Abbildung 4-10: Flow-Chart LAC-MD-32 - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf : Tabelle: 28.22.19)	515

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschte Ereignisse
AIC	Akaike information criterion
AUC	Area under the curve
BDI	Baseline Dyspnoea Index
BIC	Bayesian information criterion
BID	Bis in die (lat. zweimal am Tage)
BMI	Body Mass Index
bzgl.	Bezüglich
CC	Complete Case
CEE	Central and Eastern Europe (Zentral- und Osteuropa)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
CRF	Health
CTD	Common Technical Document
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMSCI	Early Morning Symptoms of COPD Instrument
EQ-5D	European Quality of Life Scale 5-dimension
E-RS	EXACT Respiratory Symptoms
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EXACT	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration

FDC	Fixed dose combination (Wirkstoffkombination)
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FRI	Forest Research Institute, Inc.
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCRU	Health Care Resource Utilization
HEOR	Health Economics and Outcomes Research
ICF	Informed Consent Form
ICS	Inhaled Corticosteroids (Inhalative Corticosteroide)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive-Web-Response-System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
m	Männlich
M	Median
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MAR	Missing at Random
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl von Exazerbationen
N	Anzahl der Patienten
NiSCI	Nighttime Symptoms of COPD Instrument
OR	Odds Ratio
p	Wahrscheinlichkeit
PGIC	Patients' Global Impression of Change
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risiko Differenz

RR	Risk Ratio
RW1	Restliche Welt
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnoea Index
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visual Analog Scale
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
w	Weiblich
WEU	Western Europe (Westeuropa)
WHO	World Health Organisation
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Modul 4 wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (ab einem mittleren Schweregrad; $FEV_1 < 80\%$ Soll) dargelegt.

Hierbei wurden gemäß der zVT zwei Patientenpopulationen mit eigener Fragestellung gebildet.

Fragestellung 1:

Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol bei erwachsenen COPD Patienten ab Schweregrad II ($FEV_1 < 80\%$ Soll) ohne eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden.

Fragestellung 2:

Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol bei erwachsenen COPD Patienten mit den Schweregraden III ($30\% < FEV_1 < 50\%$ Soll) oder IV ($FEV_1 < 30\%$ Soll) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und einer Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden.

Die Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte (Dyspnoe, COPD-Symptomatik, Exazerbationen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Mortalität), die in direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen untersucht wurden.

Datenquellen

Für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol wurden RCTs des pharmazeutischen Herstellers berücksichtigt, die in unternehmenseigenen Quellen, den Studienregistern und Literaturdatenbanken identifiziert wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden RCTs, die die Wirksamkeit der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) untersuchten. Diese RCTs mussten

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten beinhalten, eine Mindestdauer von 24 Wochen haben und als Volltextpublikation bzw. Studienbericht zur Verfügung stehen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede einzelne der eingeschlossenen Studien beschrieben und bewertet. Die Bewertung der einzelnen Aspekte erfolgte getrennt auf Ebene der einzelnen RCT sowie für jeden Endpunkt. Die Ergebnisse wurden in den im Dossier vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus den identifizierten RCTs wurden für jeden der patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch gegenübergestellt, analysiert und zusammenfassend beschrieben. Das Vorgehen orientiert sich dabei an dem im Methodikteil erläuterten Entscheidungsbaum. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Es werden für jeden Endpunkt die Ergebnisse der Einzelstudien und - sofern möglich - der a priori geplanten IPD-Meta-Analyse dargestellt. Anschließend wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Wird eine Effektmodifikation ($p \leq 0,2$) bezüglich des COPD-Schweregrades festgestellt, wird das Regressionsmodell um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert und Ergebnisse daraus sowohl für die Gesamtpopulation (z.B. Patienten mit COPD-Schweregrad II+III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (z.B. Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) dargestellt.

Weitere Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Abschließend wird zur Beschreibung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse vorgenommen. Dabei wird die Validität der herangezogenen Endpunkte, die Studienqualität sowie die Evidenzstufe der vorliegenden Informationen berücksichtigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In die Bewertung des Zusatznutzens wurden vier RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Dabei handelt es sich um zwei 24-wöchige pivotale Studien (ACLIFORM und AUGMENT), eine 28-wöchige Verlängerungs- (LAC-MD-36) und eine 52-wöchige Langzeitsicherheitsstudie (LAC-MD-32). Für die ACLIFORM und AUGMENT-Studien wurde eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Somit ergibt sich aus den kongruenten Ergebnissen der Meta-Analyse der 24-Wochen Studien die Evidenzstufe 1a.

In der herangezogenen Evidenz zeigt sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für die Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol hinsichtlich der Dyspnoe (TDI-Responder), der COPD-Symptomatik (E-RS-

Responder) und der Lebensqualität (SGRQ-Gesamtscore) bei COPD-Patienten mit Schweregrad II oder III ohne eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden.

Die Untersuchung potentieller Effektmodifikationen ergab bei der Dyspnoe einen Hinweis darauf, dass Patienten mit Schweregrad III von der Behandlung mit der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol stärker profitieren (Hinweis für eine Effektmodifikation). Bei der COPD-Symptomatik wurden ebenfalls Patienten mit Schweregrad III und zusätzlich mindestens 65-jährige Patienten mit Schweregrad II oder III als stärker profitierende Gruppe identifiziert (Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades und des Alters).

Hinsichtlich der COPD-Exazerbationen und der sicherheitsrelevanten Endpunkte (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Mortalität) wurde kein Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination und Formoterol festgestellt.

COPD-Patienten der Stufen III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, die eine begleitende ICS Therapie erhielten, wurden separat ausgewertet. Hinsichtlich der untersuchten, patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit, Sicherheit sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol und der Vergleichstherapie Formoterol nachweisbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse für Patienten mit COPD Stufe II oder III gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung basierend auf einer klinisch relevanten Abschwächung schwerer Symptome (Dyspnoe und COPD-Symptomatik) und damit eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Darüber hinaus brachte eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol eine moderate Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Formoterol.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (ab einem mittleren Schweregrad; $FEV_1 < 80\%$ Soll) dargelegt.

Die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen und zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) indiziert.

Die durch den G-BA im Beratungsgespräch [1, 2] festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- ab einem mittleren Schweregrad (Schweregrad II, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll):

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

- bei darüberhinausgehenden Schweregraden (Schweregrad III bzw. IV, $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ od. respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

zusätzlich inhalative Corticosteroide.

Für Patienten mit COPD-Schweregrad I ($FEV_1 \geq 80\%$ Soll) ist laut Leitlinien keine bronchodilatatorische Erhaltungstherapie indiziert bzw. wird nur als alternative Therapie empfohlen, weshalb der G-BA für diese Patientenpopulation keine zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt hat [1, 2]. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien sind inhalative Corticosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten der Schweregrade III und IV, die trotz einer Behandlung mit Bronchodilatoren eine erhöhte Exazerbationsrate aufweisen, in Ergänzung zu einer bronchodilatatorischen Basiserhaltungstherapie empfohlen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol werden daher im Folgenden zwei Fragestellungen gebildet.

Fragestellung 1:

Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol bei erwachsenen COPD Patienten ab Schweregrad II ($FEV_1 < 80\%$ Soll) ohne eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden.

Fragestellung 2:

Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol bei erwachsenen COPD Patienten mit den Schweregraden III ($30\% < FEV_1 < 50\%$ Soll) oder IV ($FEV_1 < 30\%$ Soll), mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und einer Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden.

Die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (in der zugelassenen Dosierung $340\ \mu\text{g}/12\ \mu\text{g}^1$, zweimal täglich) stellt die zu untersuchende Intervention dar. Formoterol (in der zugelassenen Dosierung $12\ \mu\text{g}$, zweimal täglich) stellt die Vergleichstherapie dar.

Die Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte (vgl. Tabelle 4-1), die in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen untersucht wurden.

¹ Die in der gesamten außerklinischen und klinischen Entwicklung verwendete Bezeichnung der Dosierung lautet $400\ \mu\text{g}/12\ \mu\text{g}$. Dies entspricht der abgemessenen Dosis (Dosiervolumen) des Wirkstoffs (Acclidiniumbromid). Da die Leitlinien der EMA vorgeben, dass sich die Dosierung in der SmPC auf die verabreichte Dosis des aktiven Teils (Acclidinium) beziehen sollte, wurde diese Bezeichnung im Laufe des Zulassungsverfahrens auf $340\ \mu\text{g}/12\ \mu\text{g}$ geändert. Es handelt sich bei beiden Bezeichnungen um das gleiche Arzneimittel.

Tabelle 4-1: Für die frühe Nutzenbewertung relevante Endpunkte im Indikationsgebiet der COPD

Endpunktkategorie	Ausprägungen der Endpunktkategorie	Im Dossier dargestellt
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • COPD-bedingte Letalität 	Ja (Ja) ²
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (TDI) • Exazerbationen • COPD-Symptomatik (E-RS) • Körperliche Belastbarkeit 	Ja Ja Ja Nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) • EQ-5D 	Ja Ja
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (AEs) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse 	Ja Ja Ja

Daten zur körperlichen Belastbarkeit wurden in den herangezogenen Studien nicht erhoben.

Die in den herangezogenen Studien ebenfalls erhobenen Spirometrieendpunkte (FEV₁ Trough und Peak) werden vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft [3-5] und somit nicht im Dossier dargestellt. Dies gilt auch für den Endpunkt Verbrauch von Notfallmedikation [5].

Die Ergebnisse der Fragebögen zur frühmorgendlichen und nächtlichen Symptomatik aus den herangezogenen Studien werden ebenfalls nicht im Dossier dargestellt, da die verwendeten Fragebögen bisher noch nicht validiert sind.

² Im Verlauf aller herangezogenen Studien traten insgesamt zwei COPD-bedingte Todesfälle auf (jeweils ein Todesfall in zwei verschiedenen Studien; davon ein Patient im Formoterol-Arm und ein Patient im Aclidinium/Formoterol-Arm). Dieser Endpunkt kann daher nicht weitergehend untersucht und dargestellt werden. Weitere Informationen zur Mortalität können dem Endpunkt Gesamtmortalität entnommen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien

Kurzbezeichnung	Einschlusskriterium
E1	Erwachsene Patienten mit COPD (ab einem mittleren Schweregrad; FEV1 < 80 % Soll; entspricht Schweregrad II-IV)
E2	Intervention: Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol; Dosierung nach Zulassung (340µg ³ / 12 µg, 2 mal täglich) Zusätzliche ICS-Gabe möglich, wenn laut Leitlinie indiziert
E3	Vergleichstherapie: Formoterol, Dosierung nach Zulassung (12 µg, 2 mal täglich) Zusätzliche ICS-Gabe möglich, wenn laut Leitlinie indiziert
E4	Studien im RCT-Design
E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes
E6	Studiendauer: ≥ 24 Wochen

³ Die in der gesamten außerklinischen und klinischen Entwicklung verwendete Bezeichnung der Dosierung lautet 400 µg/ 12 µg. Dies entspricht der abgemessenen Dosis (Dosiervolumen) des Wirkstoffs (Acclidiniumbromid). Da die Leitlinien der EMA vorgeben, dass sich die Dosierung in der SmPC auf die verabreichte Dosis des aktiven Teils (Acclidinium) beziehen sollte, wurde diese Bezeichnung im Laufe des Zulassungsverfahrens auf 340 µg/ 12 µg geändert. Es handelt sich bei beiden Bezeichnungen um das gleiche Arzneimittel.

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien

Kurzbezeichnung	Ausschlusskriterium
A1	Studien, die Patienten untersuchen, die der Zulassung entsprechend nicht für eine Behandlung mit Duaklir in Frage kommen
A2	Intervention nicht wie definiert
A3	Vergleichstherapie nicht wie definiert
A4	Studie nicht im RCT-Design
A5	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A6	Studiendauer kürzer als definiert
A7	Keine Volltextpublikation, Studienbericht, oder Registereintrag verfügbar
A8	Mehrfachpublikationen ohne (für die Bewertung des Zusatznutzens) relevante Zusatzinformation

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Die Suchstrategien wurden Datenbank-spezifisch entwickelt und sind im Anhang 4-A dokumentiert. Bei der Recherche wurden keine generellen Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)

sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wurde in folgenden öffentlichen Studienregistern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) (<http://www.clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu/>)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die verwendeten Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Bei der Recherche wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern fand nach der Entfernung von Dubletten anhand der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in zwei Schritten statt und wurde von zwei voneinander unabhängigen Reviewern vollzogen. Dazu wurde im ersten Schritt ein Titel-/

Abstractscreening und im zweiten Schritt ein Volltextscreening durchgeführt. Die Ausschlussgründe wurden in beiden Schritten dokumentiert. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Reviewer geklärt und entsprechend dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-F dokumentiert.

Die Studien wurden einzeln evaluiert, um potentielle Ursachen von Verzerrungen auf Studienebene und der Ebene der einzelnen bewerteten Endpunkte zu finden. Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Mediziner, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren potentiell verzerrenden Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Änderung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen.

Die Verzerrungspotentialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items 2b bis 14 sowie zum Flow-Chart wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments der eingeschlossenen RCT entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.1 Bewertungsrelevante Patientenpopulation

Fragestellung 1:

Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol im Vergleich zu Formoterol bei erwachsenen COPD Patienten ab Schweregrad II ($FEV_1 < 80\%$ Soll) ohne eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden.

Zur Bildung der für Fragestellung 1 bewertungsrelevanten Patientenpopulation werden im Folgenden sechs Schritte beschrieben (vgl. Tabelle 4-4).

I. Ausgangspunkt Zulassungsstudien

Für die Zusatznutzenbewertung der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol werden die identifizierten vier Zulassungsstudien herangezogen. Dabei handelt es sich um zwei 24-wöchige pivotale Studien (ACLIFORM und AUGMENT), eine 28-wöchige Verlängerungs- (LAC-MD-36) und eine 52-wöchige Langzeitsicherheitsstudie (LAC-MD-32).

Die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 vergleichen die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol in zwei Dosierungen (400/12 µg und 400/6 µg) mit den Monokomponenten (Acclidiniumbromid 400 µg, Formoterol 12 µg) sowie Placebo. Die Langzeitstudie vergleicht die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol in der Dosierung 400/12 µg mit Formoterol 12 µg.

II. Berücksichtigte Behandlungsgruppen

Von den zwei untersuchten Dosierungen der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (400/12 µg und 400/6 µg) ist in Deutschland (wie in der gesamten EU) nur die Dosierung 400/12 µg zugelassen. Die niedrigere Dosierung 400/6 µg ist demnach nicht für die Nutzenbewertung relevant.

Durch die in Modul 3 beschriebene Wahl der zVT (Formoterol) sind die übrigen Behandlungsarme (Acclidiniumbromid und Placebo) ebenfalls nicht für die Zusatznutzenbewertung relevant.

Sowohl die Ergebnisse der Behandlungsgruppe, die die niedrig dosierte Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (400/6 µg) erhielt, als auch die Behandlungsgruppen, die Acclidiniumbromid oder Placebo erhielten, werden daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

III. Berücksichtigte Schweregrade

Die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen und zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) indiziert.

Die durch den G-BA im Beratungsgespräch [1, 2] festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Fragestellung 1 lautet:

- ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll):

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Die für die Zusatznutzenbewertung identifizierten Zulassungsstudien schlossen erwachsene Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD ein (Schweregrad II oder III; $FEV_1 \geq 30 \%$ und $< 80 \%$ vom Soll) ein. Der Einschluss von Patienten mit leichter (Schweregrad I) und sehr schwerer COPD (Schweregrad IV) war nicht vorgesehen. Dennoch fanden einzelne Patienten ($< 1 \%$) der COPD-Schweregrade I und IV Eingang in die Studien.

Für Patienten mit COPD-Schweregrad I ($FEV_1 \geq 80\%$ Soll) ist laut Leitlinien keine bronchodilatatorische Erhaltungstherapie indiziert bzw. wird nur als alternative Therapie empfohlen, weshalb der G-BA für diese Patientenpopulation keine zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt hat [1, 2]. COPD-Patienten mit Schweregrad I werden folglich nicht in den Analysen des vorliegenden Dossiers berücksichtigt.

Die geringe Zahl von Patienten ($< 0,5 \%$) im COPD-Schweregrad IV lässt keine nutzenbewertungsrelevanten Aussagen für diesen Schweregrad zu. Darum wurden die Patienten dieses Schweregrades nicht für die Fragestellung 1 berücksichtigt.

IV. Berücksichtigung der ICS-Begleittherapie und der Exazerbationshistorie

Eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden ist für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 nicht Bestandteil der zVT.

In den für die Zusatznutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudien war eine ICS-Begleittherapie jedoch grundsätzlich zugelassen, solange die Medikation innerhalb der letzten vier Wochen vor Einschluss in die Studie hinsichtlich Dosierung und Anwendung stabil geblieben ist.

Daher wurden alle verbliebenen Patienten der Schweregrade II und III mit einer Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden aus den Analysen der Fragestellung 1 für das Dossier ausgeschlossen.

Die wenigen Patienten der Stufe III mit zwei oder mehr Exazerbationen im letzten Jahr vor Einschluss in die Studie, die keine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden erhielten, wurden für die Analysen der Fragestellung 1 für das Dossier berücksichtigt, da die zur Definition der zVT herangezogenen Leitlinien und Evidenzen, keine Verpflichtung zu einer Therapie mit inhalativen Corticosteroiden bei diesen Patienten begründen. Vielmehr gibt es aufgrund der in den Fachinformationen beschriebenen Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen von inhalativen Corticosteroiden, sowie der medizinischen Praxis hinreichende Gründe bei Patienten der COPD Stufe III mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr auf eine Therapie mit inhalativen Corticosteroiden zu verzichten. Die wichtigsten Gründe hierbei sind:

- Patienten reagieren mit akuten Nebenwirkungen.
- Patienten zeigen keine Verbesserung unter einer ICS-Therapie.
- Patienten lehnen eine Behandlung mit Corticosteroiden ab.

Da die Behandlung ohne inhalative Corticosteroide auf einer fundierten ärztlichen Entscheidung beruht, die bei Einschluss des Patienten vom Studienarzt geprüft und als adäquat akzeptiert wurde, wurden diese Patienten in die Patientenpopulation "ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)" in die Analyse für das Dossier eingeschossen. Insgesamt handelt es sich hierbei jedoch um weniger als 5 % der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (vgl. Tabelle 4-14).

Des Weiteren wurden diesbezüglich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die Patienten aus der Analyse ausschließen, die ≥ 2 Exazerbationen im letzten Jahr vor Einschluss in die Studie gehabt haben und keine ICS Begleittherapie erhielten (vgl. Abschnitt 4.2.5.4) um die Validität der Ergebnisse zu belegen.

V. Bewertungsrelevante Patientenpopulation

Die für die Bewertung des Zusatznutzens der Fragestellung 1 relevante Patientenpopulation besteht daher aus Patienten der Schweregrade II oder III, jeweils ohne ICS-Begleittherapie.

Tabelle 4-4: Bildung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation für Fragestellung 1

Herleitungsschritt		Begründung
I	Identifizierte Studien	Entsprechen den Einschlusskriterien
II	Ausschluss der Patienten in den 3 nicht bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen	Entsprechen nicht der für das zu bewertende Arzneimittel zugelassenen Konzentration bzw. entsprechen nicht der zVT.
III	Ausschluss der Patienten mit Schweregrad I oder IV	Schweregrad I ist nicht Bestandteil der Fragestellung 1. Zu wenige in die Studien eingeschlossene Patienten mit Schweregrad IV, als dass eine Auswertung nach Schweregrad für diese Patienten möglich war.
IV	Ausschluss der Patienten mit begleitender ICS-Therapie	Entsprechen nicht der zVT für Fragestellung 1.
V	Verbleibende bewertungsrelevante Patientenpopulation: Patienten der Schweregrade II oder III ohne ICS-Begleittherapie	

Fragestellung 2:

Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol bei erwachsenen COPD-Patienten mit den Schweregraden III ($30\% < FEV_1 < 50\%$ Soll) oder IV ($FEV_1 < 30\%$ Soll), mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und einer Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden.

Zur Bildung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation werden im Folgenden sechs Schritte beschrieben (vgl. Tabelle 4-5).

I. Ausgangspunkt Zulassungsstudien

Für die Zusatznutzenbewertung der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol werden die vier Zulassungsstudien herangezogen. Dabei handelt es sich um zwei 24-wöchige pivotale Studien (ACLIFORM und AUGMENT), eine 28-wöchige Verlängerungs- (LAC-MD-36) und eine 52-wöchige Langzeitsicherheitsstudie (LAC-MD-32).

Die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 vergleichen die Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol in zwei Dosierungen (400/12 µg und 400/6 µg) mit den Monokomponenten (Acridiniumbromid 400 µg, Formoterol 12 µg) sowie Placebo. Die Langzeitstudie vergleicht die Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol in der Dosierung 400/12 µg mit Formoterol 12 µg.

II. Berücksichtigte Behandlungsgruppen

Von den zwei untersuchten Dosierungen der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol (400/12 µg und 400/6 µg) ist in Deutschland (wie in der gesamten EU) nur die Dosierung 400/12 µg zugelassen. Die niedrige Dosierung 400/6 µg ist demnach nicht für die Nutzenbewertung relevant.

Durch die in Modul 3 beschriebene Wahl der zVT (Formoterol) sind die übrigen Behandlungsarme (Acridiniumbromid und Placebo) ebenfalls nicht für die Zusatznutzenbewertung relevant.

Sowohl die Ergebnisse der Behandlungsgruppe, die die niedrig dosierte Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol (400/6 µg) erhielt, als auch die Behandlungsgruppen, die Acridiniumbromid oder Placebo erhielten, werden daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

III. Berücksichtigte Schweregrade

Die Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen und zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) indiziert.

Die durch den G-BA im Beratungsgespräch [1, 2] festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 2 lautet:

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ od. respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

zusätzlich inhalative Corticosteroide.

Daher werden für die Fragestellung 2 nur Patienten der Schweregrade III und IV berücksichtigt. Patienten der Schweregrade I und II wurden nicht berücksichtigt (Patienten ab Schweregrad II siehe Fragestellung 1).

IV. Berücksichtigung der ICS-Begleittherapie und der Exazerbationshistorie

Eine begleitende Therapie mit inhalativen Corticosteroiden ist für COPD-Patienten der Stufen III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr Bestandteil der zVT. Der G-BA begründet dies wie folgt [1, 2]:

„Inhalative Glucocorticoide sind gemäß Leitlinien erst bei symptomatischen COPD-Patienten, die trotz einer Behandlung mit Bronchodilatoren eine erhöhte Exazerbationsrate aufweisen, in Ergänzung zu einer bronchodilatatorischen Therapie empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

Daher wurden alle Patienten der Schweregrade III und IV, die keine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden erhielten, aus den Analysen für Fragestellung 2 für das Dossier ausgeschlossen.

Entsprechend der nationalen und internationalen Leitlinien ist eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden nur bei Patienten der Stufen III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr in der Regel angezeigt. In den für die Zusatznutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudien war eine ICS-Begleittherapie jedoch grundsätzlich unabhängig von der Exazerbationsvorgeschichte zugelassen, solange die Medikation innerhalb der letzten vier Wochen vor Einschluss in die Studie hinsichtlich Dosierung und Anwendung stabil geblieben ist.

Daher wurden alle verbliebenen Patienten der Schweregrade III und IV mit einer Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden aus den Analysen für Fragestellung 2 für das Dossier ausgeschlossen, die weniger als 2 Exazerbationen im letzten Jahr vor Einschluss berichteten.

V. Bewertungsrelevante Patientenpopulation

Die für die Bewertung des Zusatznutzens der Fragestellung 2 relevante Patientenpopulation besteht daher aus Patienten der Schweregrade III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen im letzten Jahr und einer ICS-Begleittherapie.

Tabelle 4-5: Bildung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation für Fragestellung 2

Herleitungsschritt		Begründung
I	Identifizierte Studien	Entsprechen den Einschlusskriterien
II	Ausschluss der Patienten in den 3 nicht bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen	Entsprechen nicht der für das zu bewertende Arzneimittel zugelassenen Konzentration bzw. entsprechen nicht der zVT.
III	Ausschluss der Patienten mit Schweregrad I und II	Sind nicht Bestandteil der Fragestellung 2.
IV	Ausschluss der Patienten ohne begleitende ICS-Therapie Ausschluss der Patienten mit begleitender ICS-Therapie mit weniger als zwei Exazerbationen	Sind nicht Bestandteil der Fragestellung 2.
V	Verbleibende bewertungsrelevante Patientenpopulation: Patienten der Schweregrade III oder IV mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr und einer Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden	

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die für die beiden Fragestellungen definierten bewertungsrelevanten Patientenpopulationen.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Die Charakterisierung der Patienten erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1 anhand von folgenden demografischen Merkmalen und indikationsspezifischen Baseline-Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- Raucherstatus
- Raucherhistorie
- COPD-Schweregrad
- Dauer der COPD-Erkrankung
- Exazerbationshistorie
- Vormedikation

Die Patientencharakteristika werden für die bewertungsrelevante Patientenpopulation dargestellt. Zur Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden die Patientencharakteristika außerdem für die bewertungsrelevante Patientenpopulation in deutschen Zentren dargestellt.

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-6: Übersicht der Operationalisierung und Darstellung im Dossier dargestellter patientenrelevanter Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte	Operationalisierung	Darstellung
Morbidity		
Dyspnoe	TDI (Transition Dyspnea Index)	TDI-Responder TDI-Gesamtscore
COPD-Symptome	E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms)	E-RS-Responder E-RS-Gesamtscore E-RS-Symptomkomplex (Responder)
COPD-Exazerbationen	HCRU (Health care resource utilisation) EXACT (EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool)	Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren Exazerbation Leichte, moderate oder schwere Exazerbation pro Patientenjahr
Lebensqualität		
Lebensqualität (krankheitsspezifisch)	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	SGRQ-Responder SGRQ-Gesamtscore
Lebensqualität (allgemein)	EQ-5D (EuroQOL five dimensions questionnaire)	Weighted Healthy Index Score Visual Analog Scale (VAS)
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	Anzahl und Anteil
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis	Anzahl und Anteil
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen	Anzahl und Anteil
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	Anzahl und Anteil

1. Morbidität

1.1. Dyspnoe

Die Atemnot, das am häufigsten berichtete COPD-Symptom, ist auch bei sog. „stabiler“ COPD mit erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten der Patienten assoziiert. Tägliche oder wöchentliche Schwankungen der Symptom-Ausprägung verstärken die Beeinträchtigungen weiter und führen oft zu besonders schwerer Dyspnoe auch außerhalb von Exazerbationen.

Patienten mit Atemnot berichten häufig über Müdigkeit als Folge der Brustbeschwerden. Die COPD-Symptome wie Atemnot beeinträchtigen außerdem die morgendlichen Aktivitäten stark und erschweren alltägliche Aktivitäten wie Treppensteigen, Erledigen von Haushaltsaufgaben oder Einkaufen erheblich.

Das COPD-Hauptsymptom Dyspnoe (Atemnot) wird mit dem Transition Dyspnea Index (TDI) erhoben. Dyspnoe ist nicht nur das von COPD Patienten am häufigsten berichtete Symptom, sondern wird von den Patienten auch als das belastenste Symptom beschrieben. Darüber hinaus ist die Atemnot das Symptom mit dem größten Einfluss auf die Alltagstätigkeiten der Patienten. Beim TDI handelt es sich um einen für die COPD validierten Fragebogen zur direkten Messung der Änderung eines der Dyspnoe gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn [6]. Der TDI misst die Ausprägung der Änderung der Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die Werte von -3 bis +3 annehmen können. Ein Wert von 1 in einer beliebigen Subskala bedeutet eine leichte Verbesserung gegenüber dem mit dem Baseline Dyspnea Index (BDI) erhobenen Zustand zu Studienbeginn und kann bedeuten, dass z. B. der Patient eine Tätigkeit nun mit größerer Anstrengung aufnehmen kann, ohne außer Atem zu geraten. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score (Gesamtscore) bezeichnet. Die Relevanz des beobachteten TDI-Gesamtscores wird mit Hilfe des validierten MCID (minimal clinically important difference) eingeschätzt. Als klinisch relevant gilt ein TDI-Gesamtscore von mindestens 1 [7]. Dieser Wert wird deshalb auch als Responstkriterium zur Responderanalyse herangezogen.

1.2. COPD-Symptome

Die COPD-Symptomatik wird mit Hilfe des EXACT Respiratory Symptoms (E-RS) Instruments erhoben. Der E-RS ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei COPD-Patienten, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde [8, 9]. Der Fragebogen 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.

Neben dem E-RS-Gesamtscore können auch Subscores zu einzelnen Symptomkomplexen gebildet werden [10]:

- Atemlosigkeit (RS-Breathlessness score, Frage 7-11, Scorerange 0-17)
- Husten und Auswurf (RS-Cough and Sputum score, Frage 2-4, Scorerange 0-11)
- Brustsymptome (RS-Chest Symptoms score, Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12)

Als Responstkriterium ist für den E-RS-Gesamtscore eine Reduktion des Summenscores um $\geq 2,0$ Punkte validiert [10]. Für die drei Subscores sind folgende Responstkriterien validiert [10]:

- Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,0$ Punkte
- Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte
- Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte

Zusätzlich zu diesen validierten „anchor-based“ Responstkriterien wurden folgende „distribution-based“ Responstkriterien vorgeschlagen [11]:

- E-RS-Gesamtscore: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte
- Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte
- Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte
- Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte

1.3. COPD-Exazerbationen

COPD-Exazerbationen werden mit Hilfe zweier Instrumente erhoben, die im Folgenden erläutert werden.

1.3.1. HCRU (*Health care resource utilization – In Anspruchnahme von Gesundheitsressourcen*)

COPD-Exazerbationen werden wie folgt definiert: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Dabei werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:

Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilator und/oder ICS-Gebrauch).

Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die eine ärztlich angeordnete Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machen.

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

Diese Definitionen entsprechen der anerkannten wissenschaftlichen Praxis [12].

1.3.2. EXACT

Der EXACT (EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Tool) ist ein validiertes Tagebuch zur Messung und Quantifizierung von COPD Exazerbationen anhand akuter Anstiege der Symptombelastung, das entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde [8, 34, 35]. Das Tagebuch 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, der daher stets zusammen mit dem EXACT Fragebogen ausgefüllt wird. Die Skala des EXACT reicht von 0-51, wobei höhere Werte für eine größere Symptombelastung stehen. Eine COPD Exazerbation ist definiert und validiert als ein Anstieg der Symptombelastung um mindestens 9 Punkte über 3 Tage bzw. mindestens 12 Punkte über zwei Tage [13, 14].

2. Lebensqualität

2.1. Lebensqualität (krankheitsspezifisch)

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wird mit Hilfe des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) erhoben. Beim SGRQ handelt es sich um ein validiertes Selbsterhebungsinstrument zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit COPD.

Der Fragebogen umfasst 50 Fragen die in drei Dimensionen gegliedert sind. Die drei Dimensionen Symptome, Aktivität und Auswirkungen werden separat auf einer Skala von 0 bis 100 gewertet. Durch die Gewichtung der einzelnen Punkte des Fragebogens erfolgt die Berechnung des SGRQ-Gesamtscores.

Eine mittlere Veränderung des SGRQ-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline von 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen [15]. Eine Erhöhung des Score lässt auf eine Verschlechterung und eine Reduktion auf eine Verbesserung der Lebensqualität schließen. Dementsprechend werden zur Bewertung der Relevanz der beobachteten Veränderung Responderanalysen mit diesem validierten Responsekriteriums durchgeführt.

2.2. Lebensqualität (allgemein)

Die allgemeine gesundheitspezifische Lebensqualität wird mit Hilfe des generischen Fragebogens EQ-5D erhoben. Der EQ-5D Fragebogen ist ein dreistufiges, fünfdimensionales, standardisiertes Instrument, das es ermöglicht gesundheitliche Outcomes und ein breites Spektrum des Gesundheitszustands zu erfassen. Der EQ-5D wird in Ergänzung zum krankheitsspezifischen SGRQ eingesetzt.

3. Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wird mit Hilfe folgender Daten erhoben:

- Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
- Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrachen

Als unerwünschtes Ereignis gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation).

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert:

- Endet mit dem Tod des Patienten
- Bedroht das Leben des Patienten
- Erfordert oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt des Patienten
- Führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung
- Eine angeborene Anomalie, ein Geburtsfehler oder ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht um o.g. Ereignisse zu vermeiden

Lebensbedrohlich meint in diesem Kontext, dass das Leben des Patienten durch das Auftreten des Ereignisses akut bedroht war. Es bedeutet nicht, dass das Ereignis eventuell den Tod des Patienten hätte hervorrufen können, wenn es stärker aufgetreten wäre oder länger angehalten hätte.

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.

4. Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wird mit Hilfe von Daten zur Gesamtmortalität erhoben. Dabei handelt es sich um Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten.

4.2.5.2.4 Auswertung der Endpunkte

4.2.5.2.4.1 Populationsdefinition

In den Studien werden a priori folgende Populationen unterschieden:

- Die Intention-to-Treat-Population (ITT) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte außer Exazerbationen definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben und außerdem mindestens einen Baseline FEV₁-Wert und einen Post-Baseline-FEV₁-Wert besitzen.
- Die Safety Population bzw. die Intent-to-Treat-Population für Exazerbations-Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Exazerbationen) wurde definiert als die Gruppe der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation zumindest einmal eingenommen haben.

Die Verwendung der Begriffe im Rahmen dieses Dossiers wurde dem üblichen Sprachgebrauch (ICH-E9 Guideline, „Allgemeine Methoden“ des IQWiG und Dossievorlage des G-BA) angepasst [39]. Entsprechend wird die Gruppe der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen haben, im Folgenden als FAS (*Full Analysis Set*) bezeichnet.

Für die Darstellung der dichotomen Endpunkte wird zusätzlich eine weitere Population (Complete-Case-Population, CC) definiert und verwendet. Diese Population ist eine Untergruppe der FAS-Population, die sich dadurch auszeichnet, dass für diese Patienten nicht nur ein Baselinewert, sondern auch ein Wert am Studienende vorliegt. Die CC dient einzig der (in der Vorlage geforderten) Angabe der Anzahl und Anteile pro Gruppe⁷ (z. B. Anteil von Respondern). Dieses Vorgehen kann zu Verzerrungen führen, wenn das Fehlen von Werten informativ ist. Aus diesem Grund wird diese Darstellung im Ergebnisteil auch als *deskriptive* Darstellung gekennzeichnet und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die eigentliche Auswertung der Endpunkte als Odds Ratio (OR), als relatives Risiko (RR) und als Risikodifferenz (RD) wurde dagegen mit einer Regression auf Basis der kompletten FAS-Population mithilfe generalisierter linearer Modelle durchgeführt. Dies entspricht dem in den Prüfplänen der Studien präspezifizierten Vorgehen und wird aufgrund der größeren Populationsbasis und der größeren methodischen Robustheit als sicherer eingeschätzt.

⁷ Zu beachten ist hierbei, dass die Prozentangaben in den Ergebnistabellen für die dichotomen Endpunkte auf Basis der N_{CC} abzüglich der jeweiligen Missing Values berechnet wurden (nachzuvollziehen aus den Ergebnistabellen der Zusatzauswertungen).

Die für die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 zugrunde gelegte Randomisierung der Patienten entspricht derjenigen aus der Lead-in-Studie LAC-MD-31. Die Auswertung der Safety-, ITT- und ITT-Exazerbations-Population verwendet ebenfalls die entsprechenden Patientengruppen der Studie LAC-MD-31, die in der LAC-MD-36 zur Klarstellung als Combined-Safety-/ ITT-/ ITT-Exazerbations-Population (FAS) bezeichnet werden.

4.2.5.2.4.2 Grundsätzliches Vorgehen bei der Darstellung von Endpunkten

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACLIFORM und AUGMENT auf der Ebene individueller Patientendaten wurde a priori geplant und im Studienprotokoll (vgl. CTD) festgelegt. Die einzelnen Studien wurden gemeinsam geplant, besaßen ein identisches Protokoll und wurden zeitlich parallel durchgeführt. Neben der gleichen Methodik waren insbesondere die Rekrutierungskriterien und –prozeduren gleich und alle Informationen wurden in der gleichen Weise erfasst. Der Unterschied besteht nur in den Studienregionen, da die Studie AUGMENT hauptsächlich in den USA durchgeführt wurde, während die Studie ACLIFORM hauptsächlich in Europa durchgeführt wurde.

Nach Nomenklatur des IQWiG handelt es sich bei dieser Art MetaAnalyse um eine „prospektive Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten“ (IPD = Individual Patient Data) oder kurz um eine IPD-Meta-Analyse. Eine „klassische“ Meta-Analyse der berichteten Effektmaße für die Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsendpunkte wird als nachrangig gegenüber der IPD-Meta-Analyse betrachtet [39].

Eine graphische Darstellung der Studieneffekte mit Forest Plots, wie bei „klassischen“ Meta-Analysen, erfolgt bei diesem Vorgehen nicht. Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig. Wo präspezifiziert, wurde die IPD-Meta-Analyse um die Patientendaten der Langzeitstudien LAC-MD-36 bzw. LAC-MD-32 erweitert.

Das Zusammenfassen von Studiendaten ist grundsätzlich nur sinnvoll, wenn die Studien homogene Effekte zeigen [z. B. IQWiG-Methoden 4.1, Abschnitt 7.3.8, B]. Aus diesem Grund wurde für jeden Endpunkt getestet, ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien homogen sind. Die Prüfung erfolgte im Rahmen der angewandten linearen Modelle auf der Grundlage von Kontrasten, die für die interessierenden Untersuchungszeitpunkte spezifiziert wurden. Als Schwellenwert für p wurde hierfür der Wert 0,2 gewählt. Gibt der Heterogenitätstest einen p-Wert größer 0,2, so wird von einer geringen Heterogenität ausgegangen. Die daraufhin dargestellten metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse werden als relevantes Ergebnis zur Ableitung des Zusatznutzens angesehen. Bei einem $p \leq 0,2$ wird hingegen von einer Darstellung der Zusammenfassung abgesehen und die Einzelergebnisse der Studien als relevant angesehen. Ausnahmen bilden die Darstellung der COPD-Exazerbationen und die Darstellung der Safety-Endpunkte, für welche grundsätzlich die zusammengefassten Ergebnisse dargestellt werden, da diese Vorgehensweise a priori - aufgrund der geringen Ereigniszahlen – geplant war.

Der Einfluss potentieller Effektmotifikatoren auf die interessierenden Zielvariablen wird im Rahmen der berechneten linearen Modelle anhand der Interaktion zwischen Behandlung und potentiell Effektmotifikator untersucht. Ein zum Niveau $\alpha \leq 0,05$ signifikantes Ergebnis wird als Beleg unterschiedlicher Effekte und ein zum Niveau $0,05 < \alpha \leq 0,2$ signifikantes Ergebnis als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet. Liegt mindestens ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so werden neben dem Gesamteffekt auch die Effekte der einzelnen Subgruppen berichtet. Dazu wird der entsprechende Effektmotifikator als zusätzlicher Faktor in das Regressionsmodell aufgenommen (Details vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.3).

Interaktionstests werden sowohl für die Einzelstudien, als auch für die metaanalytisch zusammengefassten Daten berechnet. Wenn die Studien aufgrund hinreichender Homogenität metaanalytisch zusammengeführt wurden, wurde dem Interaktionswert aufgrund der höheren Power aus den zusammengeführten Daten Vorrang gegeben.

Liegt ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so werden die Ergebnisse die einzelnen Subgruppen differenziert betrachtet. Liegt dagegen nur ein Hinweis auf Effektmotifikation vor, so wird der Zusatznutzen von dem um den Effektmotifikator erweiterten Modell abgeleitet. Der prinzipielle Umgang mit Effektmotifikatoren und die Darstellung von Subgruppenergebnissen wird in dem Entscheidungsbaum in Abbildung 1 zusammengefasst.

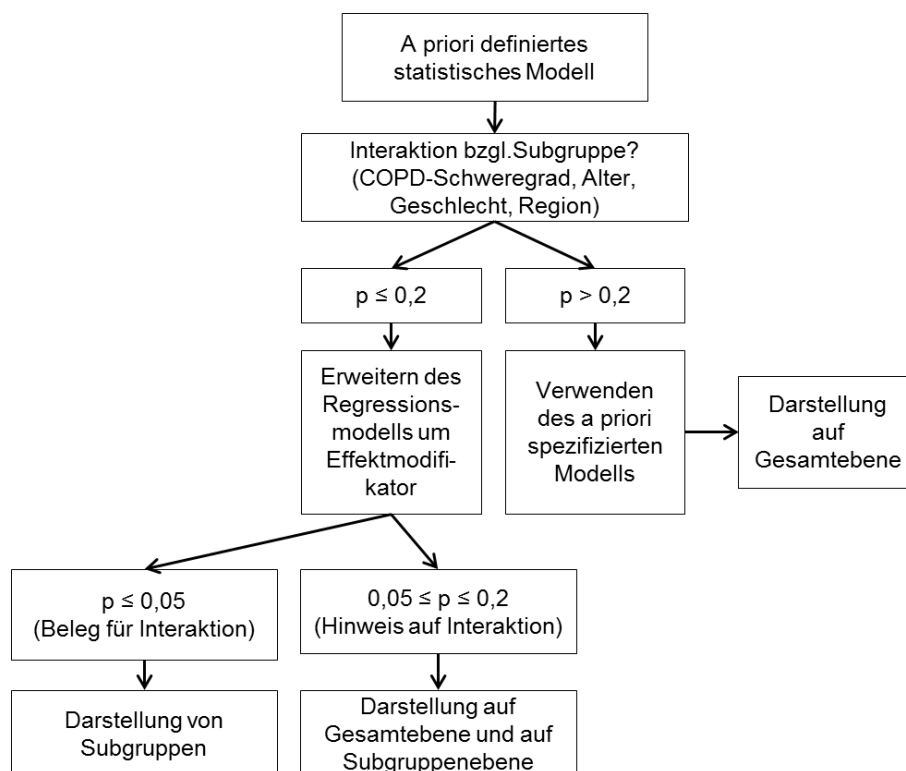


Abbildung 4-1: Entscheidungsbaum zur Darstellung von Subgruppenergebnissen

Für Fragestellung 2 können aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen keine Subgruppenauswertungen durchgeführt werden.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig zum Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Alle dargestellten Konfidenzintervalle sind zweiseitig und beziehen sich auf das Konfidenzniveau 95%.

Bei der Berechnung von Kontrasten für die Effektmodifikatoren traten in Einzelfällen Konvergenzprobleme bei der Regression auf, die hauptsächlich auf sehr geringe Zellenbesetzungen in den definierten Subgruppen zurückzuführen waren. Die Konvergenzprobleme wurden durch Vereinfachung der Modelle (Herausnahme von Faktoren) gelöst. Dies betraf die drei Faktoren Alter, Geschlecht und Raucherstatus. Die von diesem Vorgehen betroffenen Auswertungen sind in den Fußnoten der entsprechenden Ergebnistabellen gekennzeichnet.

4.2.5.2.4.3 Vorgehen bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde jeweils für die Einzelstudien (ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36) und anschließend für die per IPD-Meta-Analyse zusammengefassten Studien ACLIFORM und AUGMENT durchgeführt. Für den Endpunkt „COPD-Exazerbationsraten“ wurden zusätzlich die Sicherheitsstudie LAC-MD-32 und die zusammengefassten ACLIFORM / LAC-MD-36 Daten metanalysiert. Da es sich bei der LAC-MD-32 um eine zweiarmige und bei ACLIFORM und LAC-MD-36 um eine 5-armige Studien handelt, konnte die Homogenität der Einzelstudien nicht durch Kontrastanalysen bestimmt werden.

Für dichotome Endpunkte wurde zusätzlich zu den Ergebnissen aus der Regression (OR, RR und RD) auch „rohe“ Patientenzahlen (z. B. Anzahl Responder) und Anteile (z. B. Anteil der Responder in Prozent) ohne Imputation fehlender Werte angegeben. Im Gegensatz zu den Regressionsmodellen besteht hier das Risiko von systematischen Verzerrungen, da Patienten mit fehlenden Werten zur Woche 24 nicht in die Auswertung eingehen. Zudem ist die Auswertung wenig effizient und hat daher sehr große Varianzen. Aus diesen Gründen wird die Auswertung von Patientenzahlen und -anteilen als nachrangig gegenüber den Ergebnissen der logistischen Regression betrachtet.

Das Fehlen von Werten wurde durch die besondere Methodik der Auswertung berücksichtigt. Eine Direct-Likelihood-Analyse ist in der Lage, alle verfügbaren Informationen zu verwenden, ohne dabei fehlende Werte zu ersetzen. Die Methode ist theoretisch anwendbar, wenn die fehlenden Werte zufällig fehlen (*Missing at Random-Bedingung*, MAR) [16]. Um das Vorliegen der MAR-Bedingung zu prüfen wurden zusätzlich alternative Auswertungen durchgeführt, wie die Ersetzung nach LOCF (*Last observation carried forward*) und Vierfelder-Tafeln (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4).

TDI

Für den Endpunkt TDI-Gesamtscore wurde die Verbesserung der Dyspnoe zu Woche 24 mit Hilfe eines MMRM-Modells (*Mixed Model for Repeated Measures*) ausgewertet. Dabei wurde die Korrelation der unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkte für die einzelnen Patienten (*within-patient correlation*) mit Hilfe der unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Die Freiheitsgrade des Zählers wurden mit Hilfe der Kenward-Roger-Näherung [17] geschätzt. Die Regression wurde über alle Post-Baseline-Werte ohne Ergänzung von fehlenden Werten durchgeführt. Behandlungseffekte und der Vergleich von Behandlungen wurde durch Randmittelwerte (*Least-Square-Means*) und die entsprechenden Mittelwertsdifferenzen geschätzt. Hinsichtlich der angewandten statistischen Methoden bestand kein Unterschied zwischen den Vorgehensweisen in Fragestellung 1 und 2.

Für den Endpunkt TDI-Responder in der Fragestellung 1 wurden Patientendaten mit einem Logistischen-Random-Effects-Modell auf Basis der GLIMMIX-Prozedur ausgewertet. Behandlungseffekte und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24 wurden aus der Interaktion von Behandlung und Visite bzw. aus der Interaktion von Behandlung, Subgruppe und Visite (im Fall von Subgruppenanalysen) bestimmt.

Zur Auswertung des Endpunktes TDI-Responder in der Fragestellung 2 wurde, aufgrund der geringeren Patientenzahlen, eine logistische Regression für korrelierte Daten auf Basis von GEE (*Generalized estimating equation*) mit Hilfe der GENMOD-Prozedur herangezogen. Responder sind dabei definiert als Patienten, deren TDI Focal Score nach Woche 24 eine Verbesserung von mindestens 1 zeigt (Abschnitt 4.2.5.2.3). Dabei wurden fehlende Werte zu Woche 24 mittels LOCF (*Last observation carried forward*) imputiert.

Alle Modelle enthielten Alter und BDI als Kovariablen und außerdem die folgenden festen Faktoren: Behandlung, Geschlecht, Raucher-Status, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite. Bei gepoolten Analysen wurden darüber hinaus Studie und die Interaktion aus Behandlung und Studie als feste Faktoren verwendet. Bei Subgruppenanalysen wurden zusätzlich die Subgruppe sowie die Interaktion von Behandlung und Subgruppe und die Interaktion von Behandlung, Subgruppe und Visite in das Modell aufgenommen.

SGRQ

Für den Endpunkt SGRQ-Gesamtscore wurde die Veränderung des SGRQ zu Woche 24 mit Hilfe eines MMRM-Modells (wie schon für den Endpunkt TDI beschrieben) ausgewertet. Hinsichtlich der angewandten statistischen Methoden bestand kein Unterschied zwischen den Vorgehensweisen in Fragestellung 1 und 2.

Für den Endpunkt SGRQ-Responder in der Fragestellung 1 wurden Patientendaten mit einem Logistischen-Random-Effects-Modell auf Basis der GLIMMIX-Prozedur ausgewertet. Responder sind dabei definiert als Patienten, deren SGRQ-Wert nach Woche 24 eine Verbesserung von mindestens 4 Einheiten zeigt. Behandlungseffekte und die Unterschiede

zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24 wurden aus der Interaktion von Behandlung und Visite bzw. aus der Interaktion von Behandlung, Subgruppe und Visite (im Fall von Subgruppenanalysen) bestimmt.

Für den Endpunkt SGRQ-Responder in der Fragestellung 2 wurden, aufgrund der geringeren Patientenzahlen, Patientendaten mit einem logistischen Regressionsmodell für korrelierte Daten auf Basis von GEE (*Generalized estimating equation*) mit Hilfe der GENMOD-Prozedur ausgewertet. Responder sind dabei definiert als Patienten, deren SGRQ-Wert nach Woche 24 eine Verbesserung von mindestens 4 Einheiten zeigt (Abschnitt 4.2.5.2.3). Fehlende Werte wurden mittels LOCF (*Last observation carried forward*) imputiert. Das Modell enthielt die festen Faktoren Behandlung, Geschlecht und Raucherstatus (und Studie im Falle der IPD-Meta-Analyse) und die Kovariablen Alter und SGRQ-Wert zu Baseline.

COPD-Exazerbationen

COPD-Exazerbationen wurden mit Hilfe zweier Instrumente erhoben:

- A *Health care resource utilisation* (HCRU)
- B *EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool* (EXACT)

Beim HCRU werden moderate und schwere Exazerbationen unterschieden. Diese wurden separat und zusammengefasst ausgewertet. Die Darstellung der Exazerbationen erfolgt auf zwei Arten:

1. Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation. Zusätzlich dazu wird die Anzahl der Patienten, die mindestens eine COPD-Exazerbation unabhängig vom Schweregrad hatte, ausgewertet (COPD-Exazerbationen)
2. Anzahl von moderaten und/ oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenzahl. Zusätzlich dazu wird die Anzahl von COPD-Exazerbationen pro Patientenzahl unabhängig vom Schweregrad ausgewertet (COPD-Exazerbationsraten)

A1) Mittels HCRU erhobene COPD-Exazerbationen wurden auf Basis von Vier-Felder-Tafeln OR, Peto-OR, RR und RD ausgewertet. Die Homogenität zwischen den Studien und zwischen Subgruppen wurde mithilfe des Breslow-Day-Tarone-Tests überprüft.

A2) Mittels HCRU erhobene COPD-Exazerbationsraten wurden mit Hilfe von Regressionsmodellen auf der Basis der negativen Binomialverteilung ausgewertet. Die Modelle enthielten das Alter als Kovariable und Behandlung, Geschlecht, Raucher-Status (und Studie im Falle der IPD-Meta-Analyse) als feste Faktoren. Bei Subgruppenanalysen wurden zusätzlich die Subgruppe sowie die Interaktion von Behandlung und Subgruppe in das Modell aufgenommen. Dabei wurde der Logarithmus der Exposition (in Jahren) als Offset berücksichtigt.

Behandlungseffekte wurden über den Faktor Behandlung bzw. über die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (im Fall von Subgruppenanalysen) geschätzt.

B) Mittels EXACT erhobene COPD-Exazerbationsraten werden analog zu A2) mit Hilfe von Negativ-Binomialmodellen ausgewertet.

Hinsichtlich der angewandten statistischen Methoden bestand kein Unterschied zwischen den Vorgehensweisen in Fragestellung 1 und 2.

EQ5-5D

Die Messung von Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen wurde nur in der Studie ACLIFORM durchgeführt. Die Analyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 wurde mit Hilfe von MMRM-Modellen durchgeführt, so wie es schon oben für den Endpunkt TDI beschrieben wurde. Hinsichtlich der angewandten statistischen Methoden bestand kein Unterschied zwischen den Vorgehensweisen in Fragestellung 1 und 2.

EXACT-Respiratory Symptoms

Für den Endpunkt E-RS-Responder wurden Patientendaten mit einem logistischen Random-Effects-Modell auf Basis der GLIMMIX-Prozedur ausgewertet. Die Veränderung des E-RS von Baseline zu Woche 24 wurde mit Hilfe eines MMRM-Modells ausgewertet. Hinsichtlich der angewandten statistischen Methoden bestand kein Unterschied zwischen den Vorgehensweisen in Fragestellung 1 und 2. In allen Auswertungen wurde der unter dem Endpunkt TDI beschriebenen Vorgehensweise gefolgt.

Für den Endpunkt E-RS Responder bei Fragestellung 2 wurden, aufgrund der geringen Patientenzahlen, Patientendaten mit einem logistischen Regressionsmodell für korrelierte Daten auf Basis von GEE (*Generalized estimating equation*) mit Hilfe der GENMOD-Prozedur ausgewertet. Auf die Auswertung der einzelnen Symptomkomplexe musste wiederum aufgrund der geringen Patientenzahlen in Fragestellung 2 verzichtet werden. Das Responsekriterium ist dabei definiert als eine Reduktion des E-RS Gesamtscores um 2,0 Punkte nach Woche 24 (Abschnitt 4.2.5.2.3). Fehlende Werte wurden mittels LOCF (*Last observation carried forward*) imputiert. Das Modell enthielt Behandlung, Geschlecht und Raucherstatus (und Studie im Falle der IPD-Metanalyse) als feste Faktoren und Alter und E-RS Gesamtscore zu Baseline als Kovariaten.

4.2.5.2.4.4 Vorgehen bei der Analyse von Sicherheitsendpunkten

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde jeweils für die Einzelstudien (ACLIFORM, AUGMENT, LAC-MD-32 und LAC-MD-36) und anschließend für die per IPD-Meta-Analyse zusammengefassten Studien ACLIFORM und AUGMENT durchgeführt. Dazu wurden auf Basis von Vier-Felder-Tafeln die Effektmaße OR, Peto-OR, RR und RD berechnet. Die Homogenität zwischen den Studien und zwischen Subgruppen wurde mithilfe des Breslow-Day-Tarone-Tests überprüft. Hinsichtlich der angewandten statistischen

Auswertungsmethoden bestand für die Sicherheitsendpunkte kein Unterschied zwischen den Vorgehensweisen in Fragestellung 1 und 2.

Es wurden grundsätzlich die gleichen Subgruppen wie für die Wirksamkeitsendpunkte ausgewertet, d.h. die Gesamtpopulation zusammen bzw. getrennt nach Geschlecht, Altersgruppe, Raucherstatus, COPD-Schweregrad und Region.

Sicherheitsendpunkte werden im Rahmen dieses Dossiers für die zur Nutzenbewertung relevante Teilpopulation dargestellt. Daten zu der Gesamtpopulation der Studien finden sich in den Studienberichten in Modul 5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁸ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹⁰ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht

⁸ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACLIFORM und AUGMENT auf der Ebene individueller Patientendaten wurde a priori geplant und im Studienprotokoll (vgl. CTD) festgelegt. Die einzelnen Studien wurden gemeinsam geplant, besaßen ein identisches Protokoll und wurden zeitlich parallel durchgeführt. Neben der gleichen Methodik waren insbesondere die Rekrutierungskriterien und –prozeduren gleich und alle Informationen wurden in der gleichen Weise erfasst. Der Unterschied besteht nur in den Studienregionen, da die Studie AUGMENT hauptsächlich in den USA durchgeführt wurde während die Studie ACLIFORM hauptsächlich in Europa durchgeführt wurde.

Nach Nomenklatur des IQWiG handelt es sich bei dieser Art MetaAnalyse um eine „prospektive Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten“ (IPD = Individual Patient Data) oder kurz um eine IPD-Meta-Analyse. Eine „klassische“ Meta-Analyse der berichteten Effektmaße für die Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsendpunkte wird als nachrangig gegenüber der IPD-Meta-Analyse betrachtet [39]. Eine graphische Darstellung der Studieneffekte mit Forest Plots, wie bei „klassischen“ Meta-Analysen, erfolgt bei diesem Vorgehen nicht. Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Das Zusammenfassen von Studiendaten ist grundsätzlich nur sinnvoll, wenn die Studien homogene Effekte zeigen [z. B. IQWiG-Methoden 4.1, Abschnitt 7.3.8, B]. Aus diesem Grund wurde für jeden Endpunkt getestet, ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien homogen sind. Die Prüfung erfolgte im Rahmen der angewandten linearen Modelle auf der Grundlage von Kontrasten, die für die interessierenden Untersuchungszeitpunkte spezifiziert wurden. Als Schwellwert für p wurde hierfür der Wert 0,2 gewählt. Gibt der Heterogenitätstest einen p-Wert größer 0,2, so wird von einer geringen Heterogenität ausgegangen. Die daraufhin dargestellten metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse werden als relevantes Ergebnis zur Ableitung des Zusatznutzens angesehen. Bei einem $p \leq 0,2$ wird hingegen von einer Darstellung der Zusammenfassung abgesehen und die Einzelergebnisse der Studien als relevant angesehen. Ausnahmen bilden die Darstellung der COPD-Exazerbationen und die Darstellung der Safety-Endpunkte, für welche grundsätzlich die zusammengefassten Ergebnisse dargestellt werden, da diese Vorgehensweise a priori - aufgrund der geringen Ereigniszahlen – geplant war.

Abweichend davon wurde in Fragestellung 2 aufgrund der geringen Patientenzahlen für die Patienten der Studien ACLIFORM und AUGMENT grundsätzlich eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Weitere IPD-Meta-Analysen wurden wie a priori definiert mit einem um die Langzeitstudien erweiterten Studienpool durchgeführt. Dabei wurden die Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 für den Endpunkt COPD-Exazerbationen (adjustierte Exazerbationsraten) statistisch zusammengefasst.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die meisten Entscheidungen im Rahmen der Auswertung basieren entweder auf direkten Vorgaben der Modulvorlage, oder auf solchen in den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG [39]. Das betrifft beispielsweise die Frage, von welchen Ergebnissen (Subgruppen, Einzelstudien oder gepoolten Studien) der Zusatznutzen abzuleiten ist. Hier wurden die Entscheidungen entsprechend der Vorgaben des IQWiG getroffen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.2). Alle aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellten Ergebnisse sind in Modul 5 enthalten.

Tatsächliche Entscheidungen bzgl. methodischer Faktoren, die auch eine Auswirkung auf das Ergebnis haben können, betreffen den Umgang mit fehlenden Werten, die Verwendung von Regressionsmodellen, die Cut-offs bei Responderanalysen und die für die Fragestellung 1 herangezogene Patientenpopulation.

Hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten wurden für die Endpunkte TDI-, SGRQ- und E-RS-Responder Sensitivitätsanalysen nach LOCF (*Last observation carried forward*) durchgeführt. Diese Auswertungen wurden mit einem logistischen Regressionsmodell durchgeführt. Dabei enthielt das Modell die festen Faktoren Studie, Behandlung, Geschlecht und Raucherstatus und die Kovariablen Alter und BDI. Um die in der Dossievorlage geforderten Maße Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) angeben zu können, wurden zusätzlich LOCF-Auswertungen auf Basis von Vier-Felder-Tafeln berechnet. Die Ergebnisse befinden sich in den jeweiligen Endpunktkapiteln.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Mitführen der im Rahmen dieses Dossiers nicht relevanten Studienarme das Ergebnis beeinflusst. Dazu wurde die Regression nur an den beiden Armen Duaklir und Formoterol durchgeführt und das Ergebnis mit den Ergebnissen der präspezifzierten Regression an allen Armen verglichen. Die Auswertungen dazu befinden sich im Modul 5.

Hinsichtlich der Cut-offs bei Responderanalysen wurden für die Auswertungen der E-RS-Responder zwei Cut-offs verwendet.

Hierbei wurde die Responderanalyse mit dem von den Autoren der Publikation zu den Validierungsstudien vorgeschlagene „anchor-based“ Cut-off von -2,0 [10] zur Abschätzung des Zusatznutzens verwendet. Die Auswertungen mit dem „distribution-based“ Cut-off von -3,35 [11] wurde als Sensitivitätsanalyse herangezogen und befindet sich in Modul 5.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde bezüglich der Auswahl der für die Fragestellung 1 herangezogenen Patientenpopulation (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.1) durchgeführt. Dabei wurde überprüft ob die alleinige Operationalisierung über das Aufgreifkriterium ICS-Gebrauch Auswirkungen auf die Ergebnisse hat. Dazu wurden neben den Patienten mit ICS-Gebrauch auch solche Patienten des Schweregrades III ausgeschlossen, die ohne ICS-Gebrauch 2 oder mehr Exazerbationen hatten. Dies betrifft 27 Patienten. Die Analyse wurde für den Endpunkt TDI (Responderanalyse) durchgeführt und befindet sich in Modul 5.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Merkmale durchgeführt:

- Geschlecht
- Altersgruppe (< 65 und \geq 65 Jahre)
- COPD-Schweregrad (Stufe II und Stufe III)
- Region¹¹ (nur Studie ACLIFORM)
 - Zentral- und Osteuropa (CEE): Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei
 - Westeuropa (WEU): Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien
 - Restliche Welt (RW1): Kroatien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine

Die Studien AUGMENT und LAC-MD-32 wurden jeweils nur in einer Region durchgeführt.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2.4.2 dargestellt, richtet sich die Darstellung der Ergebnisse sowie ihre Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens nach der gefundenen Interaktion. Subgruppen, die nach dieser Auswahlregel nicht im Dossier dargestellt werden, sind dennoch im Anhang in Modul 5 enthalten.

Die Effektmodifikation durch den COPD-Schweregrad wurde für alle Endpunkte untersucht und ist abweichend von den Vorgaben des G-BA nicht in dem Unterkapitel Abschnitt 4.3.2.1.3.2 dargestellt, sondern jeweils mit den Ergebnissen des Endpunktes. Der Grund liegt in der Bedeutung dieses potentiellen Effektmodifikators. Das gewählte Vorgehen

¹¹ Zentrums- und Ländereffekte werden aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern mit jeweils einer geringen Patientenzahl pro Zentrum/ Land in den einzelnen Studien (vgl. R46_QU_2.pdf) nicht untersucht, da sich daraus keine Aussagen ableiten lassen.

erlaubt die Diskussion des Schweregrads jeweils im direkten Zusammenhang mit der Diskussion der Hauptergebnisse. Diese Darstellung wird als vorteilhaft gegenüber einer separaten Darstellung empfunden. Insbesondere erlaubt sie auch Subgruppen von Subgruppen in konsistenter Weise darzustellen. Es soll hier betont werden, dass nur in der Reihenfolge der Darstellung von den Vorgaben des G-BA abgewichen wird, nicht aber bei der Auswahl der dargestellten Ergebnisse.

Um bei Vorliegen einer Interaktion bzgl. Schweregrad die Teilpopulationen der Patienten in Stufe II und Stufe III jeweils auf weitere Effektmodifikationen zu untersuchen, wurden die Studiendaten nach der COPD-Stufe stratifiziert und entsprechend des Entscheidungsbaumes (Abbildung 4-1 in Abschnitt 4.2.5.2.4.2) durch Interaktionstests und die Aufnahme weiterer Faktoren in das Modell untersucht.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹². Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹³, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁴ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁵, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁶.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁷.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

¹² Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁵ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹⁶ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers¹⁸ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Pivotalstudien					
ACLIFORM (M/40464/30)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FDC AB 400/ FF 12, FDC AB 400/FF 6, AB 400, FF 12, Pbo
AUGMENT (LAC-MD-31)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FDC AB 400/ FF 12, FDC AB 400/FF 6, AB 400, FF 12, Pbo
Langzeitstudien					
LAC-MD-36	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen	FDC AB 400/ FF 12, FDC AB 400/FF 6, AB 400, FF 12, Pbo
LAC-MD-32	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	FDC AB 400/ FF 12, FF 12
Dosisfindungsstudien					
M/273FO/23	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FDC AB 200/ FF 18, FDC AB 200/ FF 12, FDC AB 200/ FF 6, AB 200, FF 12, Pbo
M/40464/26	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen je Zyklus	FDC AB 200/ FF 12, FDC AB 200/ FF 6, AB 200, FF 12, Pbo
LAC-MD-27	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen je Zyklus	FDC AB 400/ FF 12, FDC AB 400/ FF 6, AB 400, FF 12, Pbo
Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik und/ oder Bioverfügbarkeit					
M/273FO/22	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag je Zyklus	FDC AB 200/ FF 12 und Pbo, FF12 (2 Devices) und Pbo, FF 12
LAC-MD-24	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FDC AB 200/ FF 12 und Pbo, FDC AB 200/ FF 12 und FF 12, FF 12

¹⁸ Es werden die Studien aufgeführt, die im Rahmen der Entwicklung für das zu bewertende Arzneimittel (Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol) durchgeführt wurden. Das Studienprogramm der Monosubstanz (Acridiniumbromid) wird dabei nicht berücksichtigt.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LAC-PK-01	nein	ja	abgeschlossen	5 Tage je Zyklus	FDC AB 400/ FF 12, FF 12
M/40464/02	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag je Zyklus	FDC AB 400/ FF 12, AB 400, FF 12
Device Studien					
M/34273/07	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag je Zyklus	Pbo via Genuair® und HandiHaler®
Weiterführende Studien					
M/40464/39	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FDC AB 400/ FF 12, FDC SAL 50/ FLU 500
AB 400: Acclidiniumbromid 400 µg AB 200: Acclidiniumbromid 200 µg FF 18: Formoterol 18 µg FF 12: Formoterol 12 µg FF 6: Formoterol 6 µg FDC AB/ FF: Wirkstoffkombination aus AB und FF in der angegebenen Dosierung FDC SAL 50/ FLU 500: Wirkstoffkombination aus Salmeterol (50 µg) und Fluticason (500 µg) Pbo: Placebo					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 12.12.2014

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
M/273FO/23	Intervention nicht wie definiert
M/40464/26	Intervention nicht wie definiert
LAC-MD-27	Studiendauer nicht wie definiert
M/273FO/22	Intervention nicht wie definiert
LAC-MD-24	Intervention und Vergleichstherapie nicht wie definiert
LAC-PK-01	Studiendauer nicht wie definiert
M/40464/02	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/34273/07	Intervention und Vergleichstherapie nicht wie definiert
M/40464/39	Vergleichstherapie nicht wie definiert

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

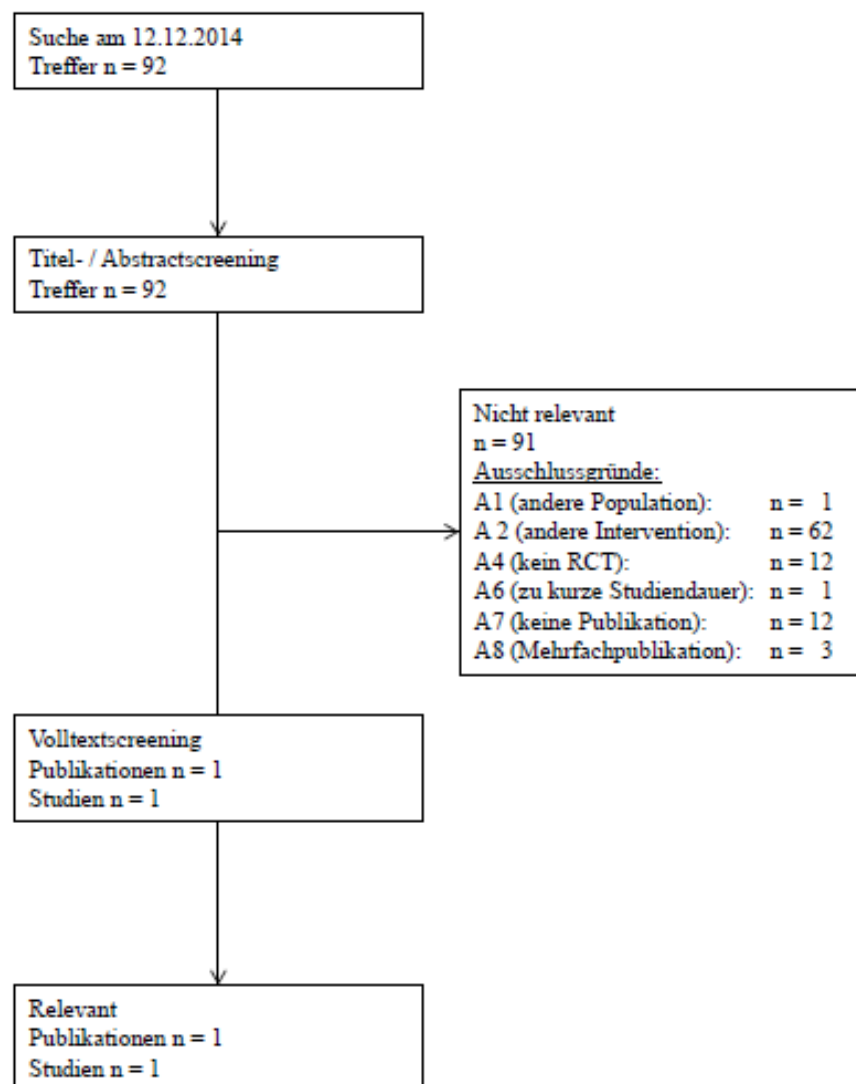


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine Studie eingeschlossen. Dabei handelt es sich um die Publikation der Studie ACLIFORM [18].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
ACLIFORM (M/40464/30)	NCT01462942 clinicaltrials.gov [19] EU-CTR [20] WHO ICTRP [19] PharmNet.Bund [21]	ja	ja [19]	abgeschlossen
AUGMENT (LAC-MD-31)	NCT01437397 clinicaltrials.gov [22] WHO ICTRP [23]	ja	nein	abgeschlossen
LAC-MD-36	NCT01572792 clinicaltrials.gov [24] WHO ICTRP [25]	ja	nein	abgeschlossen
LAC-MD-32	NCT01437540 clinicaltrials.gov [26] WHO ICTRP [27]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 12.12.2014

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ACLIFORM (M/40464/30)	ja	ja	nein	ja [28]	ja NCT01462942 clinicaltrials.gov [29] EU-CTR [20] WHO ICTRP [19] PharmNet.Bund [21]	ja [19]
AUGMENT (LAC-MD-31)	ja	ja	nein	ja [30]	ja NCT01437397 clinicaltrials.gov [22] WHO ICTRP [23]	nein
LAC-MD-36	ja	ja	nein	ja [31]	ja NCT01572792 clinicaltrials.gov [24] WHO ICTRP [25]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
LAC-MD-32	ja	ja	nein	ja [32]	ja NCT01437540 clinicaltrials.gov [26] WHO ICTRP [27]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ACLIFORM (M/40464/30)	RCT, multizentrisch doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (FEV ₁ /FVC <70 % FEV ₁ ≥30 % bis <80 % des Sollwerts), ≥40 Jahren und einer Raucherhistorie ≥ 10 Packungsjahren	FDC 400/12 (n=385) FDC 400/ 6 (n=381) AB 400 (n= 385) FF 12 (n=384) Pbo (n= 194)	Run-in: 2-3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	Europa (Deutschland, Österreich, Belgien, Bulgarien, Tschechien, Groß Britannien, Slowakei, Rumänien, Polen, Niederlande, Spanien, Schweden, Ukraine, Finnland, Frankreich, Ungarn, Italien, Russland, Kroatien, Dänemark), Afrika (Südafrika), Asien (Süd-Korea) 10/2011 – 01/2013	Ko-primärer Endpunkt: FEV ₁ trough und 1-hour post dose; Sekundäre Endpunkte: TDI, SGRQ, Exazerbationen (auf Basis der gepoolten Daten der pivotalen Studien)
AUGMENT (LAC-MD-31)	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (FEV ₁ /FVC <70 % FEV ₁ ≥30 % bis <80 % des Sollwerts), ≥40 Jahren und einer Raucherhistorie ≥ 10 Packungsjahren	FDC 400/12 (n=338) FDC 400/ 6 (n=338) AB 400 (n= 340) FF 12 (n=339) Pbo (n= 337)	Run-in: 2-3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	USA, Kanada, Neuseeland, Australien 09/2011 – 02/2013	Ko-primärer Endpunkt: FEV ₁ trough und 1-hour post dose; sekundäre Endpunkte: TDI, SGRQ, Exazerbationen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

LAC-MD-36	<p>Extensionsstudie der LAC-MD-31; Fokus: Langzeit-Sicherheit</p> <p>RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle</p>	<p>Patienten der Studie LAC-MD-31 aus US amerikanischen und Kanadischen Zentren</p>	<p>FDC 400/12 (n=184)</p> <p>FDC 400/ 6 (n=205)</p> <p>AB 400 (n= 194)</p> <p>FF 12 (n=192)</p> <p>Pbo (n= 146)</p>	<p>Lead-in-Studie (LAC-MD-31): 24 Wochen</p> <p>Behandlung: 28 Wochen</p> <p>Follow-Up: 2 Wochen</p>	<p>USA, Kanada</p> <p>04/2012 – 06/2013</p>	<p>Fokus: Sicherheitsendpunkte (v.a. unerwünschte Ereignisse)</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte der Lead-in-Studie werden weiterhin erhoben</p>
LAC-MD-32	<p>Langzeitstudie; Fokus: Langzeit-Sicherheit</p> <p>RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, national, aktive Kontrolle</p>	<p>Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD ($FEV_1 / FVC < 70\%$ $FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$ des Sollwerts), ≥ 40 Jahren und einer Raucherhistorie ≥ 10 Packungsjahren</p>	<p>FDC 400/12 (n=392)</p> <p>FF 12 (n=198)</p>	<p>Run-in: 2-3 Wochen</p> <p>Behandlung: 52 Wochen</p> <p>Follow-Up: 4 Wochen</p>	<p>USA</p> <p>09/2011 – 03/2013</p>	<p>Fokus: Sicherheitsendpunkte (v.a. unerwünschte Ereignisse)</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte: Through FEV_1, FVC, Exazerbation, Gebrauch v. Notfallmedikation</p>
<p>AB 400: Acridiniumbromid 400 µg. FF 12: Formoterol 12 µg. FDC 400/12: Wirkstoffkombination aus AB 400 µg und FF 12 µg. FDC 400/ 6: Wirkstoffkombination aus AB 400 µg und FF 6 µg. Pbo: Placebo.</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Begleitmedikation
ACLIFORM (M/40464/30)	Aclidiniumbromid/ Formoterol (400µg/ 12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	Formoterol (12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	<u>Bedarfsmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> Salbutamol (kurzwirksames Beta-2-Mimetikum), jedoch nicht ≤ 6 Stunden vor Visite Inhalative Corticosteroide waren erlaubt wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite verabreicht und voraussichtlich während der Studie in stabilen Dosis gehalten
AUGMENT (LAC-MD-31)	Aclidiniumbromid/ Formoterol (400µg/ 12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	Formoterol (12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	<u>Bedarfsmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> Salbutamol (kurzwirksames Beta-2-Mimetikum), jedoch nicht ≤ 6 Stunden vor Visite Inhalative Corticosteroide waren erlaubt wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite verabreicht und voraussichtlich während der Studie in stabilen Dosis gehalten
LAC-MD-36	Aclidiniumbromid/ Formoterol (400µg/ 12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	Formoterol (12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	<u>Bedarfsmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> Salbutamol (kurzwirksames Beta-2-Mimetikum), jedoch nicht ≤ 6 Stunden vor Visite Inhalative Corticosteroide waren erlaubt wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite verabreicht und voraussichtlich während der Studie in stabilen Dosis gehalten
LAC-MD-32	Aclidiniumbromid/ Formoterol (400µg/ 12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	Formoterol (12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	<u>Bedarfsmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> Salbutamol (kurzwirksames Beta-2-Mimetikum), jedoch nicht ≤ 6 Stunden vor Visite Inhalative Corticosteroide waren erlaubt wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite verabreicht und voraussichtlich während der Studie in stabilen Dosis gehalten

Tabelle 4-13: Vormedikation¹⁹ der Studienpopulation und der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (differenziert nach allen und in deutschen Zentren) und der – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n (%)					
	Studienpopulation		Bewertungsrelevante Population			
			Alle Zentren		Deutsche Zentren	
Acl/For	For	Acl/For	For	Acl/For	For	
ACLIFORM (M/40464/30)						
N	385	384	182	195	37	36
Gesamt	330 (85,7)	329 (85,7)	127 (69,8)	141 (72,3)	23 (62,2)	26 (72,2)
SABA	190 (49,4)	198 (51,6)	65 (35,7)	84 (43,1)	13 (35,1)	18 (50,0)
SAMA	25 (6,5)	36 (9,4)	12 (6,6)	15 (7,7)	1 (2,7)	1 (2,8)
SABA+SAMA	46 (11,9)	30 (7,8)	21 (11,5)	21 (10,8)	3 (8,1)	2 (5,6)
LABA	79 (20,5)	80 (20,8)	44 (24,2)	46 (23,6)	11 (29,7)	14 (38,9)
LAMA	118 (30,6)	110 (28,6)	44 (24,2)	46 (23,6)	9 (24,3)	16 (44,4)
Xanthine	51 (13,2)	60 (15,6)	16 (8,8)	24 (12,3)	0	0
PDE4	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (2,7)	1 (2,8)
Leukotrien	0	1 (0,3)	0	0	0	0
Grippeimpfstoff	4 (1,0)	10 (2,6)	1 (0,5)	5 (2,6)	0	0
Sauerstoff - therapie	2 (0,5)	2 (0,5)	0	1 (0,5)	0	0
Systemische Corticosteroide	6 (1,6)	4 (1,0)	4 (2,2)	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
AUGMENT (LAC-MD-31)²⁰						
N	335	332	211	198		
Gesamt	246 (73,4)	246 (74,1)	123 (58,3)	112 (56,6)		
SABA	169 (50,4)	170 (51,2)	93 (44,1)	86 (43,4)		
SAMA	7 (2,1)	8 (2,4)	4 (1,9)	3 (1,5)		
SABA+SAMA	20 (6,0)	34 (10,2)	13 (6,2)	13 (6,6)		
LABA	6 (1,8)	12 (3,6)	3 (1,4)	4 (2,0)		
LAMA	91 (27,2)	71 (21,4)	35 (16,6)	30 (15,2)		
Xanthine	6 (1,8)	4 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)		
PDE4	0	0	0	0		
Leukotrien	5 (1,5)	10 (3,0)	1 (0,5)	1 (0,5)		

¹⁹ Definiert als Medikation, die 15 Tage vor der Gabe der ersten Studienmedikation eingenommen wurde.

²⁰ Gilt auch für Extensionsstudie LAC-MD-36

Studie	n (%)							
	Studienpopulation		Bewertungsrelevante Population					
			Alle Zentren		Deutsche Zentren			
Acl/For	For	Acl/For	For	Acl/For	For			
Grippeimpfstoff	0	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)				
Sauerstofftherapie	17 (5,1)	15 (4,5)	9 (4,3)	10 (5,1)				
Systemische Corticosteroide	2 (0,6)	3 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)				
LAC-MD-32								
N	392	198	219	113				
Gesamt	303 (77,3)	150 (75,8)	124 (56,6)	60 (53,1)				
SABA	209 (53,3)	110 (55,6)	94 (42,9)	46 (40,7)				
SAMA	14 (3,6)	6 (3,0)	4 (1,8)	1 (0,9)				
SABA+SAMA	28 (7,1)	12 (6,1)	13 (5,9)	5 (4,4)				
LABA	14 (3,6)	4 (2,0)	8 (3,7)	3 (2,7)				
LAMA	106 (27,0)	65 (32,8)	36 (16,4)	28 (24,8)				
Xanthine	4 (1,0)	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)				
PDE4	0	0	0	0				
Leukotrien	7 (1,8)	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)				
Grippeimpfstoff	11 (2,8)	5 (2,5)	3 (1,4)	0 (0,0)				
Sauerstofftherapie	24 (6,1)	7 (3,5)	3 (1,4)	1 (0,9)				
Systemische Corticosteroide	8 (2,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,9)				
Datenquelle: Studienberichte: (M4046430: Tabelle 16 (S.89), LAC-MD-31: 11.2.4.1-1. (S.124), LAC-MD-32: 11.2.4-1.(S.106)). Zusatzauswertungen (T28_GBA_3.PDF) zur bewertungsrelevanten Patientenpopulation: (M4046430: 28.8.1.; LAC-MD-31: 28.12.1.; LAC-MD-32: 28.25.1.).								

Tabelle 4-14: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Fragestellung 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	BMI	Schweregrad	Exazerbationen	Dauer der COPD	Raucher- status	Raucher- historie
		Jahre	w/m	(kg/m ²)	II/ III	0/ 1/ ≥2 (im Vorjahr)	Jahre	Raucher/ Ex- Raucher	Packungsjahre
		M (SD)	%	M ± SD	%	%	M ± SD	%	M (SD)
ACLIFORM (M/40464/30)									
FDC Acl/For	182	62,7 (8,5)	31,9/ 68,1	26,7 (5,5)	68,1/ 31,9	65,4/ 22,5/ 12,1	7,8 (6,3)	54,4/ 45,6	40,2 (19,2)
Formoterol	195	63,3 (8,2)	31,8/ 68,2	27,1 (5,7)	67,7/ 32,3	70,3/ 21,5/ 8,2	7,8 (6,3)	49,7/ 50,3	42,0 (21,0)
AUGMENT (LAC-MD-31)									
FDC Acl/For	211	63,8 (9,3)	47,9/ 52,1	27,4 (5,7)	64,9 / 35,1	82,0/ 13,3/ 4,7	8,6 (6,6)	53,6/ 46,4	52,0 (24,9)
Formoterol	198	62,4 (8,8)	46,5/ 53,5	27,8 (5,5)	65,7/ 34,3	80,3/ 13,6/ 6,1	8,0 (6,0)	60,6/ 39,4	52,4 (23,3)
LAC-MD-36									
FDC Acl/For	129	63,7 (9,2)	49,6/50,4	27,7 (5,9)	61,2 / 38,8	83,7/ 12,4/ 3,9	9,8 (7,4)	53,5/ 46,5	50,8 (23,8)
Formoterol	133	62,3 (8,7)	51,1/48,9	27,9 (5,6)	64,7/ 35,3	82,7/ 12,0/ 5,3	8,1 (6,5)	57,1/ 42,9	53,6 (24,1)
LAC-MD-32									
FDC Acl/For	219	62,4 (9,5)	43,8/ 56,2	27,7 (6,0)	61,2/ 38,8	82,2/ 11,9/ 5,9	8,0 (6,7)	57,5/ 42,5	49,6 (25,1)
Formoterol	113	62,6 (9,5)	40,7/ 59,3	28,0 (5,8)	58,4/ 41,6	74,3/ 18,6/ 7,1	7,4 (5,6)	49,6/ 50,4	54,4 (31,1)
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; N = Anzahl der Patienten in der ITT Population II/ III = Schweregrad nach GOLD 2008 Klassifizierung. Exazerbationen = patientenberichtete Exazerbationshistorie.									
Datenquelle: Zusatzauswertungen T28_GBA_3.pdf (ACLIFORM: Tabelle 28.6.1 und 28.7.1, AUGMENT und LAC-MD-36: Tabelle 28.10.1 und 28.11.1; LAC-MD-32: Tabelle 28.23.1. und 28.24.1.)									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Fragesstellung 1 in deutschen Zentren– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	BMI	Schweregrad	Exazerbationen	Dauer der COPD	Raucher- status	Raucher- historie
		Jahre	w/m	(kg/m ²)	II/ III	0/ 1/ ≥2 (im Vorjahr)	Jahre	Raucher/ Ex- Raucher	Packungsjahre
		M (SD)	%	M ± SD	%	%	M ± SD	%	M (SD)
ACLIFORM (M/40464/30)									
FDC Acl/For	37	59,2 (8,8)	37,8/ 62,2	26,6 (5,7)	78,4/ 21,6	86,5/ 13,5/ 0	6,4 (4,1)	75,7/ 24,3	42,2 (20,3)
Formoterol	36	60,1 (9,8)	33,3/ 66,7	26,0 (5,2)	61,1/ 38,9	86,1/ 13,9/ 0	7,8 (7,0)	75,0/ 25,0	44,1 (18,5)
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; N = Anzahl der Patienten in der ITT Population II/ III = Schweregrad nach GOLD 2008 Klassifizierung. Exazerbationen = patientenberichtete Exazerbationshistorie. Datenquelle: Zusatzauswertungen T28_GBA_3.pdf (Tabelle 28.14.1 und 28.15.1).									

Tabelle 4-16: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Fragestellung 2– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	BMI	Schweregrad	Exazerbationen	Dauer der COPD	Raucher- status	Raucher- historie
		Jahre	w/m	(kg/m ²)	III/IV	0/ 1/ ≥2 (im Vorjahr)	Jahre	Raucher/ Ex- Raucher	Packungsjahre
		M (SD)	%	M ± SD	%	%	M ± SD	%	M (SD)
ACLIFORM (M/40464/30)									
FDC Acl/For	20	62,7 (8,0)	35,0/ 65,0	25,9 (5,7)	100,0/ -	-/ -/ 100,0	10,5 (6,8)	30,0/ 70,0	38,2 (16,1)
Formoterol	11	61,5 (8,9)	45,5/ 54,5	30,0 (5,3)	100,0/-	-/ -/100,0	7,3 (3,3)	45,5/ 54,5	41,8 (19,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	BMI	Schweregrad	Exazerbationen	Dauer der COPD	Raucher- status	Raucher- historie
		Jahre	w/m	(kg/m ²)	III/IV	0/ 1/ ≥2 (im Vorjahr)	Jahre	Raucher/ Ex- Raucher	Packungsjahre
		M (SD)	%	M ± SD	%	%	M ± SD	%	M (SD)
AUGMENT (LAC-MD-31)									
FDC Acl/For	6	67,0 (4,5)	50,0/50,0	26,4 (5,2)	100,0/-	-/-/100,0	9,3 (5,6)	50,0/50,0	48,1 (18,4)
Formoterol	10	62,2 (6,7)	88,9/11,1	28,4 (7,7)	100,0/-	-/-/100,0	9,9 (8,5)	55,6/44,4	45,8 (20,1)
LAC-MD-36									
FDC Acl/For	2	66,0 (4,2)	50,0/50,0	30,8 (0,2)	100,0/-	-/-/100,0	7,5 (3,5)	-/100,0	37,5 (3,5)
Formoterol	5	59,4 (5,8)	100,0/ -	25,1 (7,3)	100,0/-	-/-/100,0	7,8 (4,0)	80,0/20,0	39,9 (22,8)
LAC-MD-32									
FDC Acl/For	8	64,4 (8,7)	87,5/ 12,5	27,5 (6,2)	100,0/ -	-/ -/ 100,0	8,3 (4,9)	37,5/ 62,5	48,4(22,2)
Formoterol	2	59,5 (7,8)	100,0/ 0,0	19,1 (4,0)	100,0/-	-/ -/ 100,0	5,0 (2,8)	0,0/ 100,0	30,0 (14,1)
<p>M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; N = Anzahl der Patienten in der ITT Population</p> <p>II/ III = Schweregrad nach GOLD 2008 Klassifizierung.</p> <p>Exazerbationen = patientenberichtete Exazerbationshistorie.</p> <p>¹ Verlängerungsstudie der LAC-MD-31; Auswertung basiert auf der kombinierten ITT-Population (≈ ITT Population der LAC-MD-31)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen T74_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 74.5.2., 74.6.2. und 74.7.2.; LAC-MD-31: Tabelle 74.9.2., 74.10.2. und 74.11.2.; LAC-MD-36: Tabelle 74.27.2., 74.28.2. und 74.29.2.; LAC-MD-32: Tabelle 74.22.2., 74.23.2. und 74.24.2.)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der Fragesstellung 2 in deutschen Zentren– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	BMI	Schweregrad	Exazerbationen	Dauer der COPD	Raucher- status	Raucher- historie
		Jahre	w/m	(kg/m ²)	III/IV	0/ 1/ ≥2 (im Vorjahr)	Jahre	Raucher/ Ex- Raucher	Packungsjahre
		M (SD)	%	M ± SD	%	%	M ± SD	%	M (SD)
ACLIFORM (M/40464/30)									
FDC Acl/For	1	51,0	100,0/-	25,6	100,0/-	- / -/100,0	2,0	- / 100,0	35,0
Formoterol	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; N = Anzahl der Patienten in der ITT Population II/ III = Schweregrad nach GOLD 2008 Klassifizierung. Exazerbationen = patientenberichtete Exazerbationshistorie. Datenquelle: Zusatzauswertungen T74_GBA_1.pdf (Tabelle 74.13.2., 74.14.2. und 74.15.2.).</p>									

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	BMI	Schweregrad	Exazerbationen	Dauer der COPD	Raucher- status	Raucher- historie
		Jahre	w/m	(kg/m ²)	I/II/III/IV	0/1/≥2 (im Vorjahr)	Jahre	Raucher/ Ex- Raucher	Packungsjahre
		M (SD)	%	M ± SD	%	%	M ± SD	%	M (SD)
ACLIFORM (M/40464/30)									
FDC Acl/For	385	62,7 (8,1)	32,2/ 67,8	27,1 (5,5)	0/ 59,5/ 40,5/ 0	61,8/ 24,7/ 13,5	8,5 (6,3)	47,0/ 53,0	40,8 (21,5)
Formoterol	383	63,4 (7,8)	33,7/ 66,3	27,3 (5,6)	0,3/ 61,9/ 37,6/ 0,3	66,6/ 24,0/ 9,4	8,7 (6,2)	46,7/ 53,3	40,4 (19,3)
AUGMENT (LAC-MD-31)									
FDC Acl/For	335	64,2 (8,9)	50,1/ 49,9	27,6 (5,73)	0/ 56,4/ 42,4/ 0,9	79,1/ 14,9/ 6,0	8,8 (6,4)	51,6/ 48,4	53,3 (27,2)
Formoterol	332	63,7 (8,7)	50,9/ 49,1	28,0 (5,47)	0,3/ 59,3/ 39,5/ 0,6	76,5/ 16,6/ 6,9	8,7 (6,6)	51,5/ 48,5	52,5 (23,7)
LAC-MD-36²									
FDC Acl/For	335	64,2 (8,9)	50,1/ 49,9	27,6 (5,73)	0/ 56,4/ 42,4/ 0,9	79,1/ 14,9/ 6,0	8,8 (6,4)	51,6/ 48,4	53,3 (27,2)
Formoterol	332	63,7 (8,7)	50,9/ 49,1	28,0 (5,47)	0,3/ 59,3/ 39,5/ 0,6	76,5/ 16,6/ 6,9	8,7 (6,6)	51,5/ 48,5	52,5 (23,7)
LAC-MD-32									
FDC Acl/For	385	63,8 (9,3)	54,5/ 45,5	27,8 (5,64)	0,3/ 53,0/ 46,0/ 0,8	76,9/ 16,4/ 6,8	8,5 (6,5)	47,0/ 53,0	50,9 (27,5)
Formoterol ¹	196	64,7 (9,5)	55,6/ 44,4	27,5 (5,47)	0,5/ 51,0/ 46,9/ 0,5	73,5/ 18,4/ 8,2	8,3 (6,0)	43,9/ 56,1	52,7 (26,9)
<p>M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; N = Anzahl der Patienten in der ITT Population II/ III = Schweregrad nach GOLD 2008 Klassifizierung. Exazerbationen = patientenberichtete Exazerbationshistorie. ¹ bei 1 % der Patienten in der Formoterol Gruppe konnte kein Schweregrad bestimmt werden. ² Verlängerungsstudie der LAC-MD-31; Auswertung basiert auf der kombinierten ITT-Population (≈ ITT Population der LAC-MD-31). Datenquelle: Studienberichte: (M/40464/30: 14.2.4.2., 14.2.3.2., 14.2.1.2.; LAC-MD-31: 11.2.1.-1., 11.2.3.1.-1.; LAC-MD-36: 11.2.1.2.-1., 11.2.3.1.2.-1.; LAC-MD-32: 14.2.6., 14.2.2.)</p>									

Tabelle 4-17: Exazerbationshistorie der bewertungsrelevanten Patientenpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel²¹

Studie	Schweregrad	ICS	Gruppe	N	0		1		2		>2		≤1		≥2	
					n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LAC-30	I	No	FDC AcI/For	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0
			Formoterol	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0
		Yes	FDC AcI/For	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0
			Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
	II	No	FDC AcI/For	124	87	70,2	27	21,8	7	5,6	3	2,4	114	91,9	10	8,1
			Formoterol	132	101	76,5	23	17,4	5	3,8	3	2,3	124	93,9	8	6,1
		Yes	FDC AcI/For	105	59	56,2	36	34,3	4	3,8	6	5,7	95	90,5	10	9,5
			Formoterol	105	74	70,5	22	21	5	4,8	4	3,8	96	91,4	9	8,6
III	No	FDC AcI/For	58	32	55,2	14	24,1	10	17	2	3,4	46	79,3	12	20,7	
		Formoterol	63	36	57,1	19	30,2	6	9,5	2	3,2	55	87,3	8	12,7	
	Yes	FDC AcI/For	98	60	61,2	18	18,4	13	13	7	7,1	78	79,6	20	20,4	
		Formoterol	81	42	51,9	28	34,6	7	8,6	4	4,9	70	86,4	11	13,6	
IV	No	FDC AcI/For	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0		
		Formoterol	1	1	100	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0	
	Yes	FDC AcI/For	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0		
		Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0		
LAC-31	I	No	FDC AcI/For	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0	
			Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0	
		Yes	FDC AcI/For	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0	
			Formoterol	1	1	100	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0	
	II	No	FDC AcI/For	137	114	83,2	16	11,7	5	3,6	2	1,5	130	94,9	7	5,1
			Formoterol	130	105	80,8	17	13,1	8	6,2	0	0,0	122	93,8	8	6,2
		Yes	FDC AcI/For	52	41	78,8	7	13,5	1	1,9	3	5,8	48	92,3	4	7,7
			Formoterol	67	52	77,6	13	19,4	2	3	0	0,0	65	97,0	2	3,0
	III	No	FDC AcI/For	74	59	79,7	12	16,2	3	4,1	0	0,0	71	95,9	3	4,1
			Formoterol	68	54	79,4	10	14,7	4	5,9	0	0,0	64	94,1	4	5,9
		Yes	FDC AcI/For	68	48	70,6	14	20,6	6	8,8	0	0,0	62	91,2	6	8,8
			Formoterol	63	39	61,9	15	23,8	9	14	0	0	54	85,7	9	14,3
IV	No	FDC AcI/For	2	1	50	1	50	0	0	0	0	2	100,0	0	0	
		Formoterol	2	2	100	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0		
	Yes	FDC AcI/For	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0		
		Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0		

²¹ Die hier dargestellten Werte basieren auf den Quellen T28_GBA_3.PDF und T05_GBA_1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Schweregrad	ICS	Gruppe	N	0		1		2		>2		≤1		≥2	
					n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LAC-36	I	No	FDC Acl/For	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0
			Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0
		Yes	FDC Acl/For	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0
			Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0
	II	No	FDC Acl/For	79	65	82,3	10	12,7	2	2,5	2	2,53	75	94,9	4	5,1
			Formoterol	86	74	86	8	9,3	4	4,7	0	0	82	95,3	4	4,7
		Yes	FDC Acl/For	21	20	95,2	0	0	0	0	1	4,76	20	95,2	1	4,8
			Formoterol	33	28	84,8	5	15,2	0	0	0	0	33	100,0	0	0
	III	No	FDC Acl/For	50	43	86	6	12	1	2	0	0	49	98,0	1	2,0
			Formoterol	47	36	76,6	8	17	3	6,4	0	0	44	93,6	3	6,4
		Yes	FDC Acl/For	31	22	71	7	22,6	2	6,5	0	0	29	93,5	2	6,5
			Formoterol	24	14	58,3	5	20,8	5	21	0	0	19	79,2	5	20,8
IV	No	FDC Acl/For	2	1	50	1	50	0	0	0	0	2	100,0	0	0	
		Formoterol	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
	Yes	FDC Acl/For	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
		Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
LAC-32	I	No	FDC Acl/For	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
			Formoterol	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
		Yes	FDC Acl/For	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
			Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
	II	No	FDC Acl/For	134	113	84,3	13	9,7	5	3,7	3	2,24	126	94,0	8	6,0
			Formoterol	66	50	75,8	12	18,2	3	4,5	1	1,52	62	93,9	4	6,1
		Yes	FDC Acl/For	70	53	75,7	12	17,1	3	4,3	2	2,86	65	92,9	5	7,1
			Formoterol	34	20	58,8	8	23,5	5	15	1	2,94	28	82,4	6	17,6
	III	No	FDC Acl/For	85	67	78,8	13	15,3	3	3,5	2	2,35	80	94,1	5	5,9
			Formoterol	47	34	72,3	9	19,1	3	6,4	1	2,13	43	91,5	4	8,5
		Yes	FDC Acl/For	92	60	65,2	24	26,1	6	6,5	2	2,17	84	91,3	8	8,7
			Formoterol	45	36	80,0	7	15,6	2	4,4	0	0	43	95,6	2	4,4
IV	No	FDC Acl/For	2	1	50	1	50	0	0	0	0	2	100,0	0	0	
		Formoterol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0		
	Yes	FDC Acl/For	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	
		Formoterol	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0		

N=Patienten

n=Patienten mit Exazerbationen

% = n im Verhältnis zu N

Quelle:

n=0,1,2,>2 aus T28_GBA_2

n ≤1 und ≥2 aus eigener Berechnung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die in Tabelle 4-11 dargestellten multizentrischen, doppelblinden, parallelen, aktiv- und zum Teil Placebo-kontrollierten Studien unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Studiendauer (24 Wochen für ACLIFORM und AUGMENT vs. 52 Wochen für die Langzeitsicherheitsstudie LAC-32 bzw. Verlängerungsstudie LAC-MD-36). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD. Die primären und sekundären Endpunkte fokussieren bei allen Studien die COPD-Symptome (Lungenfunktionsparameter), zudem wurden in allen Studien Sicherheits-Endpunkte betrachtet.

In den Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acilidinium + Formoterol (400µg/12µg und 400µg/6µg) und Acilidinium, Formoterol und zum Teil auch Placebo verglichen (Tabelle 4-12). Alle Medikationen wurden im Genuair[®] Device zur Verfügung gestellt um eine optimale Verblindung zu gewährleisten. Dieses Vorgehen wurde von der EMA akzeptiert. Bei dem Genuair[®] handelt es sich um das Device des Kombinationspräparates aus Acilidinium + Formoterol, zudem ist Acilidinium ebenfalls ausschließlich in diesem Device auf dem deutschen Markt erhältlich. Für Formoterol wurde in Bioäquivalenzstudien nachgewiesen, dass es keinen Unterschied zwischen der Anwendung von Formoterol im Genuair[®] oder im handelsüblichen Aerolizer[®] gibt (siehe Studienberichte LAC-PK-01 und M273F022).

Mögliche andere langwirksame Bronchodilatoren (LABA oder LAMA) wurden vor der Studie abgesetzt. Gleiches galt für die Anwendung von SAMA und SABA, lediglich die Einnahme von Salbutamol als Bedarfsmedikation im Studienverlauf war in allen Studien erlaubt. Eine begleitende Therapie mit Corticosteroiden war grundsätzlich erlaubt, wenn diese mindestens 4 Wochen vor der ersten Visite eingeleitet wurde. Eine zusammenfassende Darstellung der Patienten mit begleitender ICS-Therapie und ihrer Exazerbationsvorgeschichte ist in Tabelle 4-17 dargestellt. Die zugelassene Bedarfsmedikation und die begleitende Medikation sollten die Minimierung von Exazerbationen unterstützen.

Die Patientenpopulationen unterscheiden sich in den dargestellten Kriterien weder auf Therapiearm-Ebene noch auf Studien-Ebene wesentlich voneinander, auch bezüglich der Exazerbationsrate in den einzelnen Schweregrad-Gruppen ist zwischen den Studien und Therapiearmen kein wesentlicher Unterschied vorhanden (Tabelle 4-14, Tabelle 4-16, Tabelle 4-17).

In allen hier vorgestellten Studien wurden gemäß den Einschlusskriterien ausschließlich Patienten eingeschlossen, die auch den Diagnosekriterien für COPD der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) entsprechen. Somit ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (LAC-30)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-31)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-36	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-32	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Studie LAC-MD-36 wird hingegen als hoch eingeschätzt.

Bei den Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 lag eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Außerdem war die Studienbehandlung für Patient, Behandler und Endpunkterheber vollständig verblindet. Aus den genannten Gründen wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingestuft.

Bei der LAC-MD-36 handelt es sich um eine Verlängerungsstudie der Studie AUGMENT. Es erfolgte keine Entblindung und die Patienten verblieben in den jeweiligen Behandlungsarmen aus der AUGMENT. Den Patienten in den USA und Kanada war die Teilnahme an der Verlängerungsstudie freigestellt. Insgesamt 54,4% der ursprünglich in der AUGMENT

randomisierten Patienten wurden in die LAC-MD-36 überführt . Aufgrund des hohen Anteils ausgeschiedener Patienten kann die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht länger angenommen werden.

Des Weiteren wurde die Studie von nur 46,1% der ursprünglichen randomisierten Patientenpopulation beendet. Für die Auswertung bedeutet dies eine sehr hohe Anzahl von fehlenden Werten, sodass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential der Studie LAC-MD-36 als hoch eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Morbidity														Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Mortalität					
	Dyspnoe		COPD Symptomatik				Exazerbationen															
Operationalisierung																						
Studie	TDI-Responder	TDI-Gesamtscore	E-RS-Responder	E-RS-Responder Symptomkomplex Atemnot	E-RS-Responder Symptomkomplex Husten und Auswurf	E-RS-Responder Symptomkomplex Brustsymptome	E-RS-Gesamtscore	Moderate COPD-Exazerbationen (HCRU)	Schwere COPD-Exazerbationen (HCRU)	Moderate / schwere COPD-Exazerbationsraten (HCRU)	Rate moderater COPD-Exazerbationen (HCRU)	Rate schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU)	Rate moderater / schwerer COPD-Exazerbationsraten (HCRU)	COPD-Exazerbationen (EXACT)	SGRQ-Responder	SGRQ-Gesamtscore	EQ-5D	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	Während der Studie verstorbene Patienten	
ACLIFORM (M/40464/30)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
AUGMENT (LAC-MD-31)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

LAC-MD-36	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
LAC-MD-32	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Fragestellung 1**4.3.1.3.1.1.1 TDI-Responder – Fragestellung 1**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Responder

Studie	Operationalisierung
<p>ACLIFORM (M/40464/30)</p> <p>und</p> <p>AUGMENT (LAC-MD-31)</p>	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Studie. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wird jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Die Erhebung des BDI findet zur Baseline, die Ermittlung des TDI fand in Woche 4, 12, 24 statt.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [33].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes TDI-Responder erfolgt mittels eines logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p>
LAC-MD-36	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Lead-In Studie AUGMENT. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wird jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Als BDI wird der zur Baseline der Lead-in-Studie AUGMENT ermittelte Wert verwendet. Die Ermittlung des TDI findet in Studienwoche 7, 14, 21 und 28 statt. Dies entspricht der Behandlungswoche 31, 38, 45 und 52.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [33].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes TDI-Responder erfolgt mittels eines logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-

Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Aufgrund des Hinweises ($0,05 < p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades in der IPD-Meta-Analyse, wird sowohl das Regressionsmodell der pivotalen Einzelstudien, als auch der IPD-Meta-Analyse um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert.

In Unterabschnitt c) werden die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells sowohl für die Gesamtpopulation (Patienten mit COPD-Schweregrad II oder III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert. In Abschnitt IV und V werden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der verwendeten Direct-Likelihood-Methode und der bewertungsrelevanten Patientenpopulation dargestellt [16].

Tabelle 4-22: Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^a	163/182 115 (71,0)	166/195 106 (63,9)	1,41 ^d [0,80; 2,47] 0,233
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,4999</i>
Stufe II+III ^b	163/182 115 (71,0)	166/195 106 (63,9)	1,54 ^d [0,83; 2,88] 0,171
Stufe II ^b	111/124 74 (67,3)	115/132 72 (62,6)	1,25 ^d [0,64; 2,45] 0,522
Stufe III ^b	52/58 41 (78,8)	51/63 34 (66,7)	1,91 ^d [0,67; 5,45] 0,225
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III ^a	162/211 100 (62,1)	158/198 83 (52,5)	1,72 ^d [0,97; 3,02] 0,062
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,206</i>
Stufe II+III ^b	162/211 100 (62,1)	158/198 83 (52,5)	1,95 ^d [1,07; 3,56] 0,031
Stufe II ^b	105/137 63 (60,6)	105/130 58 (55,2)	1,32 ^d [0,65; 2,66] 0,440
Stufe III ^b	57/74 37 (64,9)	53/68 25 (47,2)	2,87 ^d [1,08; 7,66] 0,035

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^a	106/ 129 58 (55,2)	103/ 133 57 (55,3)	1,09 ^e [0,52; 2,29] 0,830
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,420</i>
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem TDI-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen)</p> <p>N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>c: Patienten mit einem TDI-Gesamtscore ≥ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>e: Das Odds Ratio wurde auf Basis einer logistischen Regression durch Berücksichtigung fehlender Werte auf Basis der N_{FAS} Population der LAC-MD-36 berechnet (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T10_GBA_6.pdf (M/40464/30: Tabelle 10.2.2., 10.11.1. und 10.11.3.; LAC-MD-31: Tabelle 10.3.2., 10.12.1. und 10.12.3.) T59_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 59.1.2., 59.4.1.)</p>			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen jeweils eine höhere Rate an TDI-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 zeigt ebenfalls eine höhere Rate an TDI-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Dieser Effekt ist jedoch nicht so stark wie in den pivotalen Studien ausgeprägt und ist ebenfalls nicht signifikant ($p > 0,05$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades ($p = 0,4999$; $p = 0,206$ bzw. $p = 0,420$). Aufgrund des Hinweises ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades in der IPD-Meta-Analyse, wird

das Regressionsmodell jedoch für die Studien ACLIFORM und AUGMENT trotzdem um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert und Subgruppenergebnisse dargestellt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt in der gesamten Zielpopulation der beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT eine höhere Rate an TDI-Respondern gegenüber Formoterol. Der Effekt ist in der Studie AUGMENT signifikant (OR: 1,95 (95 %-KI: [1,07; 3,56]); $p = 0,031$).

In der Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine höhere Rate an TDI-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (OR: 2,87 (95 %-KI: [1,08; 7,66]); $p = 0,035$).

In der Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt sich ebenfalls für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine höhere Rate an TDI-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p -Wert von 0,656. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-23: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Test auf Heterogenität der Studien:			$p=0,656$
Stufe II+III ^a	325/ 393 215 (66,6)	324/ 393 189 (58,3)	1,54 [1,04; 2,29] 0,033
Interaktionstest:			$p=0,169$
Stufe II+III ^b	325/ 393 215 (66,6)	324/ 393 189 (58,3)	1,71 [1,12; 2,63] 0,014
Stufe II ^b	216/ 261 137 (64,0)	220/ 262 130 (59,1)	1,27 [0,78; 2,06] 0,332
Stufe III ^b	109/ 132 78 (71,6)	104/ 131 59 (56,7)	2,31 [1,14; 4,68] 0,020
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem TDI-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Patienten mit einem TDI-Gesamtscore ≥ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios) d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T10_GBA_6.pdf (Tabelle 10.1.1., 10.1.3., 10.10.1. und 10.10.3.)</p>			

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der gesamten Zielpopulation der beiden Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt eine signifikant höhere Rate an TDI-Respondern (OR: 1,54 (95 %-KI: [1,04; 2,29]); $p = 0,033$) bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die mit Formoterol behandelt wurden.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades ($p=0,169$). Der Einfluss des Effektmodifikators COPD-Schweregrad auf die

Ergebnisse wird mit Hilfe eines zusätzlich um den COPD-Schweregrad adjustierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) ermittelt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol ebenfalls eine signifikant höhere Rate an TDI-Respondern als unter Formoterol (OR: 1,71 (95 %-KI: [1,12; 2,63]); $p = 0,014$).

In der Subgruppenanalyse zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine höhere Rate an TDI-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (OR: 2,31 (95 %-KI: [1,14; 4,68]); $p = 0,020$).

III. Fazit

Die Effekte der pivotalen Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind homogen (Heterogenitätstest $p=0,656$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Der Interaktionstest in der IPD-Meta-Analyse zeigt einen Hinweis ($p=0,169$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades. Folglich wird das Regressionsmodell um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert.

In der Summe stellt das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse (unter Verwendung des ergänzten logistischen Modells) die maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen für Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufen II und III) eine signifikant höhere Rate an TDI-Respondern mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (OR: 1,71 (95 %-KI: [1,12; 2,63]); $p = 0,014$) In der Subgruppe der Patienten der Stufe III ist der Effekt besonders stark ausgeprägt (OR: 2,31 (95 %-KI: [1,14; 4,68]); $p = 0,020$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

IV. Sensitivitätsanalyse zum Umgang mit fehlenden Werten

In der in Abschnitt I bis III dargestellten Primäranalyse wurde die Direct-Likelihood-Methode verwendet [16]. Diese Methode war im SAP präspezifiziert und gilt im Umgang mit fehlenden Werten als adäquate Methode (vgl. Abschnitt 4.2). Um auszuschließen, dass durch diese Wahl der Methode eine Verzerrung der Ergebnisse entstand, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die die fehlenden Werte mittels LOCF-Methode (*Last observation carried forward*) ersetzt (vgl. Tabelle 4-24). Diese Analyse wurde des Weiteren für die Kalkulation von Risk Ratios und Risk Differences genutzt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol			
COPD- Stufe ^a	N Responder ^b n (%)	N Responder ^b n (%)	OR ^c [95 % KI] p-Wert	RR ^c [95 % KI] p-Wert	RD ^c [95 % KI] p-Wert	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	173 121 (69,9)	184 112 (60,9)	1,50 [0,96; 2,32] 0,073	1,15 [0,99; 1,34] 0,072	0,091 [-0,007; 0,189] 0,070	1,47 [1,13; 1,91] 0,004
Stufe II	118 78 (66,1)	127 74 (58,3)	1,40 [0,83; 2,35] 0,207	1,13 [0,93; 1,38] 0,207	0,078 [-0,043; 0,199] 0,205	1,43 [1,04; 1,96] 0,02
Stufe III	55 43 (78,2)	57 38 (66,7)	1,79 [0,77; 4,17] 0,176	1,17 [0,93; 1,48] 0,176	0,115 [-0,049; 0,279] 0,169	1,72 [1,05; 2,81] 0,030
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	192 119 (62,0)	190 99 (52,1)	1,50 [1,00; 2,25] 0,052	1,19 [1,00; 1,42] 0,053	0,099 [-0,000; 0,198] 0,050	1,66 [1,28; 2,14] 0,0001
Stufe II	125 76 (60,8)	125 68 (54,4)	1,30 [0,79; 2,15] 0,306	1,12 [0,90; 1,38] 0,307	0,064 [-0,058; 0,186] 0,305	1,61 [1,12; 2,21] 0,003
Stufe III	67 43 (64,2)	65 31 (47,7)	1,97 [0,98; 3,95] 0,058	1,35 [0,99; 1,84] 0,061	0,165 [-0,002; 0,332] 0,053	1,79 [1,15; 2,80] 0,012
IPD-Meta-Analyse aus ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p=0,9956</i>
Stufe II+III	365 240 (65,8)	374 211 (56,4)	1,48 [1,10; 2,00] 0,009	1,17 [1,04; 1,31] 0,010	0,093 [0,023; 0,163] 0,009	1,55 [1,29; 1,86] < 0,0001
Stufe II	243 154 (63,4)	252 130 (56,3)	1,34 [0,93; 1,92] 0,111	1,12 [0,97; 1,30] 0,112	0,070 [-0,016; 0,156] 0,110	1,49 [1,20; 1,86] 0,0004
Stufe III	122 86 (70,5)	142 69 (56,6)	1,83 [1,08; 3,11] 0,024	1,25 [1,03; 1,51] 0,026	0,139 [0,020; 0,259] 0,022	1,71 [1,23; 2,38] 0,0013

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
<p>N = Anzahl der Patienten, bei denen mindestens ein TDI-Wert ermittelt wurde</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>b: Patienten mit einem TDI-Gesamtscore ≥ 1 (fehlende Werte zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)</p> <p>c: Odds Ratio, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel</p> <p>d: Odds Ratio ermittelt aus logitischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>Hinweis: Es wurden keine Interaktionswerte berechnet, da nicht diese sondern die Effektmaße (OR, RR, RD) im Fokus der Sensitivitätsanalyse standen.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T10_GBA_8.pdf (bzgl. Fußnote b und c) (M/40464/30:Tabelle 10.4.-10.6.; LAC-MD-31: Tabelle 10.7.-10.9.; M/40464/30+LAC-MD-31: 10.1.-10.3.)</p> <p>T10_GBA_10.pdf (bzgl. Fußnote b und d) (M/40464/30: Tabelle 10.4.2., 10.5.2., 10.6.2.; LAC-MD-31: 10.7.2., 10.8.2., 10.9.2.; M/40464/30+LAC-MD-31: 10.1.2., 10.2.2., 10.2.2.)</p>		

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen jeweils eine höhere Rate an TDI-Respondern für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Aufgrund der festgestellten Homogenität wird die IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Diese zeigt eine signifikant höhere Rate an TDI-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol ($p \leq 0,05$).

In den Subgruppenanalysen der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt sich für Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II und Stufe III) eine höhere Rate an TDI-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die Effekte sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse ist bei Patienten der Stufe II und III ebenfalls eine höhere Rate an TDI-Respondern zu beobachten. Dieser Effekt ist bei den Patienten der Stufe III signifikant ($p \leq 0,05$).

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Ergebnisse robust hinsichtlich der gewählten Methode sind. Eine Verzerrung durch die Direct-Likelihood-Methode ist daher auszuschließen.

V. Sensitivitätsanalyse bzgl. der bewertungsrelevanten Patientenpopulation

Die Darstellung der Ergebnisse für die Fragestellung 1 beruht auf der - wie in Abschnitt 4.2.5.2.1 ausführlich beschriebenen - bewertungsrelevanten Patientenpopulation. Diese ist als Patienten der Schweregrade II oder III, jeweils ohne ICS-Begleittherapie definiert. Zur Überprüfung des Einflusses der alleinigen Definition der Population via ICS-Gebrauch, wurden zusätzlich die Patienten ausgeschlossen, die ohne ICS-Gebrauch 2 oder mehr Exazerbationen hatten. Die so definierte bewertungsrelevante Population verringert sich um 27 Patienten (Anteil $< 5\%$ der bewertungsrelevanten Patientenpopulation) und zeigt

vergleichbare Ergebnisse zur Hauptanalyse. Der einzige Unterschied besteht darin, dass in der IPD-Meta-Analyse keine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades beobachtet wird. Die entsprechenden Analysen befinden sich in Modul 5 (T10_GBA_11.pdf).

4.3.1.3.1.1.2 TDI-Gesamtscore - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
<p>ACLIFORM (M/40464/30)</p> <p>und</p> <p>AUGMENT (LAC-MD-31)</p>	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Studie. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wurde jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Die Erhebung des BDI fand zur Baseline, die Ermittlung des TDI fand in Woche 4, 12 und 24 statt.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [33].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des TDI erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Zusätzlich zum TDI-Gesamtscore wird der zu Studienbeginn erhobene BDI (Baseline Dyspnea Index) als Referenzwert dargestellt.</p>
<p>LAC-MD-36</p>	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Lead-In-Studie. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der BDI und TDI wird jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Als BDI wird der zur Baseline der Lead-in-Studie AUGMENT ermittelte Wert verwendet. Die Ermittlung des TDI fand in Studienwoche 7, 14, 21 und 28 statt. Dies entspricht der Behandlungswoche 31, 38, 45 und 52.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist (Zitierweise).</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des TDI erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Zusätzlich zum TDI-Gesamtscore wird der zu Studienbeginn erhobene BDI (Baseline Dyspnea Index) als Referenzwert dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Aufgrund des Hinweises ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades in der Studie AUGMENT wird das Regressionsmodell dieser Studie um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert. In der Studie ACLIFORM und der IPD-Meta-Analyse wurde hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt.

In Unterabschnitt c) werden die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells der Studie AUGMENT sowohl für die gesamte Zielpopulation (Patienten mit COPD-Schweregraden II oder III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (Patienten mit COPD-Schweregrad II

bzw. III) dargestellt. Für die Studie ACLIFORM und die IPD-Meta-Analyse wird auf die Darstellung weiterer Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	
COPD-Stufe	Mittelwert (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	Mittelwert (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^a	6,87 (0,15) [177]	2,76 [182] [2,30; 3,21] <0,0001	6,82 (0,16) [189]	2,14 [195] [1,69; 2,59] <0,0001	0,62 [-0,01; 1,25] 0,0545
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,5734</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	6,36 (0,14) [202]	2,37 [211] [1,88; 2,86] <0,0001	6,39 (0,17) [194]	1,58 [198] [1,09; 2,07] <0,0001	0,79 [0,10; 1,48] 0,0249
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1483</i>
Stufe II+III ^b	6,36 (0,14) [202]	2,43 [211] [1,92; 2,95] <0,0001	6,39 (0,17) [194]	1,47 [198] [0,96; 1,99] <0,0001	0,96 [0,23; 1,69] 0,0095
Stufe II ^b	6,72 (0,17) [133]	2,24 [137] [1,63; 2,84] <0,0001	6,52 (0,22) [126]	1,81 [130] [1,21; 2,41] <0,0001	0,43 [-0,43; 1,28] 0,3267
Stufe III ^b	5,67 (0,23) [69]	2,63 [74] [1,80; 3,46] <0,0001	6,13 (0,27) [68]	1,14 [68] [0,30; 1,97] <0,0001	1,50 [0,32; 2,67] 0,0127

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	
LAC-MD-36					
Stufe II+III ^a	6,29 (0,16) [125]	2,16 [129] ^d [1,55; 2,78] <0,0001	6,31 (0,21) [130]	1,62 [133] ^d [1,01; 2,23] <0,0001	0,54 [-0,33; 1,40] 0,2211
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,2804</i>
<p>N = Anzahl der Patienten mit einem BDI-Wert zu Studienbeginn</p> <p>N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>d : Die Veränderung zu Baseline wurde ermittelt auf Basis der LAC-MD-36 N_{FAS} Population.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T16_GBA_2 (M/40464/30: Tabelle 16.2.1., 16.2.3., 16.12.2.; LAC-MD-31: Tabelle 16.3.1., 16.3.3. und 16.13.1. – 16.13.4.); T16_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 16.14.1., 16.14.3., 16.17.2.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells

Die gesamte Zielpopulation (Stufe II und Stufe III) der beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen wie auch die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 einen höheren TDI-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Der Gruppenunterschied ist in der Studie AUGMENT signifikant (LS-Mean: 0,79 (95 %-KI: [0,10; 1,48]); $p = 0,025$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Studie ACLIFORM und LAC-MD-36 keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. In der Studie AUGMENT weist der Interaktionstest hingegen einen Hinweis ($p = 0,148$) auf Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades aus.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das für die gesamte Zielpopulation (Stufe II und Stufe III) der Studie AUGMENT um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte Regressionsmodell zeigt einen signifikant höheren TDI-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol (LS-Mean: 0,96 (95 %-KI: [0,23; 1,69])); $p = 0,0095$).

In der Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) ein höherer TDI-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (LS-Mean: 1,50 (95 %-KI: [0,32; 2,67])); $p = 0,0127$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien bezüglich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von 0,7079. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-28 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-28: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	
COPD-Stufe	Mittelwert (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	Mittelwert (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,7079</i>
Stufe II+III ^a	6,60 (0,10) [379]	2,57 [393] [2,23; 2,90] <0,0001	6,60 (0,12) [383]	1,87 [393] [1,54; 2,20] <0,0001	0,70 [0,23; 1,17] 0,0033
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p=0,4894</i>
N = Anzahl der Patienten mit einem BDI-Wert zu Studienbeginn N _{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1; T27_1 Tabelle 27.2.2 und 27.3.2) a: Ergebnisse des a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N _{FAS} -Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T16_GBA_2.pdf (Tabelle 16.1.1. – 16.1.4 und 16.11.2)					

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation einen signifikant höheren TDI-Gesamtscore bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die mit Formoterol behandelt wurden (LS-Mean: 0,70 (95 %-KI: [0,23; 1,17]); $p = 0,003$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Da kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad vorliegt, werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind in der gesamten Zielpopulation homogen (Heterogenitätstest $p = 0,7079$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse stellt die maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen einen signifikant höheren TDI-Gesamtscore gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (LS-Mean: 0,70 (95 %-KI: [0,23; 1,17]); $p = 0,003$).

Subgruppenergebnisse hinsichtlich COPD-Schweregrad werden für die IPD-Meta-Analyse nicht dargestellt, da kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt wurde. Die für die Studie AUGMENT aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,2$) dargestellten Subgruppenergebnisse zeigen nur für Patienten der Stufe III einen signifikant höheren TDI-Gesamtscore (LS-Mean: 1,50 (95 %-KI: [0,32; 2,67]); $p = 0,013$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

Die Bewertung der klinischen Relevanz der dargestellten Ergebnisse erfolgt mit Hilfe einer Responderanalyse anhand des Responsekriteriums TDI-Gesamtscore ≥ 1 . Ergebnisse der Responderanalysen stehen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 zur Verfügung.

4.3.1.3.1.3 E-RS-Responder – Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.</p> <p>Der Fragebogen 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.</p> <p>Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer jeweiligen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.</p> <p>Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.</p> <p>Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [13]. Dementsprechend werden in der Responderanalyse Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 als Responder bewertet. Neben dem E-RS-Gesamtscore können auch Subscores zu den Symptomkomplexen gebildet werden, für die die folgenden Responskriterien validiert sind [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomkomplex Atemlosigkeit (Frage 7-11, Scorerange 0-17): Reduktion um $\geq 1,0$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf (Frage 2-4, Scorerange 0-11): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome (Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte <p>Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder • E-RS-Symptomkomplex (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, sowie Brustsymptome) • E-RS-Gesamtscore <p>Zusätzlich zu den oben genannten validierten „anchor-based“ Responskriterien wurden folgende „distribution-based“ Responskriterien vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Gesamtscore: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte • Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte <p>Die entsprechenden Auswertungen dazu befinden sich Modul 5 (T46_GBA_2.pdf).</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Aufgrund des Hinweises ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades in den Einzelstudien und eines Beleges ($p \leq 0,05$) in der IPD-Meta-Analyse werden die Regressionsmodelle beider Analysen um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert.

In Unterabschnitt c) werden die die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells sowohl für die Gesamtpopulation (Patienten mit COPD-Schweregrad II oder III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^a	182/182 99 (55,0)	194/195 83 (43,2)	1,86 ^d [1,14; 3,03] 0,013
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,195$
Stufe II+III ^b	182/182	194/195	2,11 ^d

	99 (55,0)	83 (43,2)	[1,24; 3,57] 0,006
Stufe II ^b	124/ 124 67 (54,9)	131/ 132 59 (45,7)	1,49 ^d [0,82; 2,71] 0,196
Stufe III ^b	58/ 58 32 (55,2)	63/ 63 24 (38,1)	2,99 ^d [1,25; 7,14] 0,014
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III ^a	211/ 211 98 (46,7)	198/ 198 82 (42,1)	1,55 ^d [0,93; 2,59] 0,090
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,056</i>
Stufe II+III ^b	211/ 211 98 (46,7)	198/ 198 82 (42,1)	1,82 ^d [1,06; 3,11] 0,030
Stufe II ^b	137/ 137 55 (40,4)	130/ 130 54 (42,5)	1,08 ^d [0,57; 2,04] 0,824
Stufe III ^b	74/ 74 43 (58,1)	68/ 68 28 (41,2)	3,07 ^d [1,29; 7,28] 0,011
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^a	108/ 129 54 (50,0)	109/ 133 54 (50,9)	0,60 ^e [0,19; 1,85] 0,374
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,813</i>
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen)</p> <p>N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1; T27_GBA_1.pdf Tabelle 27.2.2 und 27.3.2)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>e: Das Odds Ratio wurde auf Basis einer logistischen Regression durch Berücksichtigung fehlender Werte auf Basis der N_{FAS} Population der LAC-MD-36 berechnet (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30:Tabelle 47.2.2., 47.11.1, 47.11.3., LAC-MD-31:Tabelle 47.3.2., 47.12.1., 47.12.3.); T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 61.1.2., 61.16.1.)</p>			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen in der gesamten Zielpopulation jeweils eine höhere, die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 leicht geringere Rate an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. In der Studie ACLIFORM ist dieser Effekt signifikant (OR: 1,86 (95 %-KI: [1,14; 3,03]); $p = 0,013$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt nur für die Studien ACLIFORM und AUGMENT einen Hinweis ($p=0,195$ bzw $p=0,056$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt für die gesamte Zielpopulation in beiden pivotalen Einzelstudien eine höhere Rate an E-RS-Respondern gegenüber Formoterol. Der Effekt ist in beiden Studien signifikant (OR: 2,11 (95 %-KI: [1,24; 3,57]); $p = 0,006$ bzw. OR: 1,82 (95 %-KI: [1,06; 3,11]); $p = 0,030$).

In den Subgruppenanalysen der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt sich jeweils für beide Patientengruppen (Stufe II und III) ein höhere Rate an E-RS-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dies ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (OR: 2,99 (95 %-KI: [1,25; 7,14]); $p = 0,014$ bzw. OR: 3,07 (95 %-KI: [1,29; 7,28]); $p = 0,011$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p -Wert von 0,602. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-32/Tabelle 4-32: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
<i>Test auf Heterogenität der Studien:</i>			$p=0,602$
Stufe II+III ^a	393/ 393 197 (50,5)	392/ 393 165 (42,6)	1,71 [1,20; 2,43] 0,003
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,024$

Studien	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Stufe II+III ^b	393/ 393 197 (50,5)	392/ 393 165 (42,6)	1,96 [1,35; 2,85] <0,001
Stufe II ^b	261/ 261 122 (47,3)	261/ 262 113 (44,1)	1,28 [0,83; 1,97] 0,267
Stufe III ^b	132/ 132 75 (56,8)	131/ 131 52 (39,7)	3,01 [1,64; 5,52] <0,001

N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen
N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS)
(Quelle: T28_GBA_3.PDF Tabelle: 28.1.1, 28.5.1 und 28.9.1)

a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)
b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)
c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)
d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (Tabelle 47.1.1.; 47.1.3.; 47.10.1.; 47.10.3.)

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Formoterol behandelt wurden (OR: 1,71 (95 %-KI: [1,20; 2,43]); p = 0,003).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades (p=0,024). Der Einfluss des Effektmodifikators COPD-Schweregrad auf die Ergebnisse wird mit Hilfe des zusätzlich um den COPD-Schweregrad adjustierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) ermittelt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II und Stufe III) unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol ebenfalls eine signifikant (p \leq 0,05) höhere Rate an E-RS-Respondern als unter Formoterol (OR: 1,96 (95 %-KI: [1,35; 2,85]); p < 0,001).

In der Subgruppenanalyse zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine höhere Rate an E-RS-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (OR: 3,01 (95 %-KI: [1,64; 5,52]); $p < 0,001$).

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind in der gesamten Zielpopulation homogen (Heterogenitätstest $p=0,602$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Der Interaktionstest in der IPD-Meta-Analyse zeigt einen Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades. Folglich werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse als maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens erachtet.

Die Subgruppenergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen bei Patienten der Stufe III eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern in der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (OR: 3,01 (95 %-KI: [1,64; 5,52]); $p < 0,001$). In der Subgruppe der Patienten der Stufe II zeigt sich ebenfalls ein Vorteil der Wirkstoffkombination, der Effekt ist aber nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die in Modul 5 befindlichen Responderanalysen auf Basis des „distribution-based“ Responskriteriums (T46_GBA_2.pdf) stützen die hier dargestellten Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

Sensitivitätsanalyse

In der in Abschnitt I bis III dargestellten Primäranalyse wurde die Direct-Likelihood-Methode verwendet [16]. Diese Methode war im SAP präspezifiziert und gilt im Umgang mit fehlenden Werten als adäquate Methode (vgl. Abschnitt 4.2). Um auszuschließen, dass durch diese Wahl der Methode eine Verzerrung der Ergebnisse entstand, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die die fehlenden Werte mittels LOCF-Methode (*Last observation carried forward*) ersetzt (vgl. Tabelle 4-33). Diese Analyse wurde des Weiteren für die Kalkulation von Risk Ratios und Risk Differences genutzt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidiniumbromid/ Formoterol	Vergleich Acclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol

COPD-Stufe ^a	N Responder ^b n (%)	N Responder ^b n (%)	OR ^c [95 % KI] p-Wert	RR ^c [95 % KI] p-Wert	RD ^c [95 % KI] p-Wert	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	182 99 (54,4)	195 83 (42,6)	1,61 [1,07; 2,42] 0,022	1,28 [1,04; 1,58] 0,022	0,118 [0,018; 0,219] 0,021	1,636 [1,06; 2,52] 0,026
Stufe II	124 67 (54,0)	132 59 (44,7)	1,45 [0,89; 2,38] 0,136	1,21 [0,94; 1,55] 0,137	0,093 [-0,029; 0,215] 0,134	1,411 [0,83; 2,41] 0,207
Stufe III	58 32 (55,2)	63 24 (38,1)	2,00 [0,97; 4,13] 0,061	1,45 [0,98; 2,14] 0,063	0,171 [-0,005; 0,346] 0,056	2,11 [0,99; 4,50] 0,053
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 98 (46,4)	198 82 (41,4)	1,23 [0,83; 1,81] 0,306	1,12 [0,90; 1,40] 0,307	0,050 [-0,046; 0,146] 0,305	1,162 [0,76; 1,77] 0,484
Stufe II	137 55 (40,1)	130 54 (41,5)	0,94 [0,58; 1,54] 0,817	0,97 [0,72; 1,29] 0,817	-0,014 [-0,132; 0,104] 0,817	0,824 [0,48; 1,41] 0,477
Stufe III	74 43 (58,1)	68 28 (41,2)	1,98 [1,02; 3,87] 0,045	1,41 [1,00; 1,99] 0,050	0,169 [0,007; 0,332] 0,041	2,024 [0,99; 4,12] 0,052
IPD-Meta-Analyse aus ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p = 0,3459</i>
Stufe II+III	393 197 (50,1)	393 165 (42,0)	1,39 [1,05; 1,84] 0,022	1,19 [1,03; 1,39] 0,023	0,081 [0,012; 0,151] 0,022	1,371 [1,02; 1,85] 0,039
Stufe II	261 122 (46,7)	262 113 (43,1)	1,16 [0,82; 1,63] 0,406	1,08 [0,90; 1,31] 0,407	0,036 [-0,049; 0,121] 0,406	1,071 [0,74; 1,56] 0,718
Stufe III	132 75 (56,8)	131 52 (39,7)	2,00 [1,22; 3,27] 0,006	1,43 [1,11; 1,85] 0,006	0,171 [0,052; 0,290] 0,005	2,089 [1,25; 3,49] 0,005
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)						
b: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 (fehlende Werte zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)						
c: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
d: Odds Ratio ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)						
Hinweis: Es wurden keine Interaktionswerte berechnet, da nicht diese sondern die Effektmaße (OR, RR, RD) im Fokus der Sensitivitätsanalyse standen.						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_3.pdf (bzgl. Fußnote b und c)						

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol			
			OR ^c [95 % KI] p-Wert	RR ^c [95 % KI] p-Wert	RD ^c [95 % KI] p-Wert	OR ^d [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N Responder ^b n (%)	N Responder ^b n (%)				
(M/40464/30: Tabelle 47.56.-47.58.; LAC-MD-31: 47.59.-47.61.; M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 47.53.-47.55.) T47_GBA_5.pdf (bzgl. Fußnote b und d) (M/40464/30: 47.67.2., 47.67.4., 47.67.6.; LAC-MD-31: 47.68.2., 47.68.4., 47.68.6.; M/40464/30+LAC-MD-31: 47.66.2., 47.66.4., 47.66.6.)						

Ergebnisse Sensitivitätsanalyse

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT, sowie die IPD-Meta-Analyse zeigen jeweils eine höhere Rate an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol in der gesamten Zielpopulation. Die Effekte sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt sich bei Patienten der Stufen II und III eine höhere Rate an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. In beiden Gruppen ist der Effekt nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt sich bei Patienten der Stufen II und III eine vergleichbare Rate an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Bei den Patienten der Stufe III zeigt sich eine höhere Rate an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Der Effekt bei den Patienten der Stufe III ist signifikant ($p \leq 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der IPD-Meta Analyse zeigt sich bei Patienten der Stufe II ein vergleichbarer Anteil ($p > 0,05$) an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Bei den Patienten der Stufe III zeigt sich ein signifikant ($p \leq 0,05$) höherer Anteil an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Ergebnisse robust hinsichtlich der gewählten Methode sind. Eine Verzerrung durch die Direct-Likelihood-Methode ist daher auszuschließen.

4.3.1.3.1.1.4 E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot – Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.</p> <p>Der Fragebogen 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.</p> <p>Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer jeweiligen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.</p> <p>Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.</p> <p>Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [13]. Dementsprechend werden in der Responderanalyse Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 als Responder bewertet.</p> <p>Neben dem E-RS-Gesamtscore können auch Subscores zu den Symptomkomplexen gebildet werden, für die die folgenden Responskriterien validiert sind [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomkomplex Atemlosigkeit (Frage 7-11, Scorerange 0-17): Reduktion um $\geq 1,0$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf (Frage 2-4, Scorerange 0-11): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome (Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte <p>Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder • E-RS-Symptomkomplex (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, sowie Brustsymptome) • E-RS-Gesamtscore <p>Zusätzlich zu den oben genannten validierten „anchor-based“ Responskriterien wurden folgende „distribution-based“ Responskriterien vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Gesamtscore: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte • Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte <p>Die entsprechenden Auswertungen dazu befinden sich Modul 5 (T46_GBA_2.pdf).</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Aufgrund eines Beleges ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation in der IPD-Meta-Analyse werden die Regressionsmodelle der pivotalen Einzelstudien um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert. Für die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 wird aufgrund eines Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation ebenso verfahren.

In Unterabschnitt c) werden die die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells sowohl für die Gesamtpopulation (Patienten mit COPD-Schweregrad II oder III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^a	182/182 92 (51,1)	194/195 71 (37,0)	1,61 ^d [0,95; 2,73] 0,075
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,678$
Stufe II+III ^b	182/182 92 (51,1)	194/195 71 (37,0)	1,68 ^d [0,96; 2,96] 0,071
Stufe II ^b	124/124 63 (51,6)	131/131 48 (37,2)	1,49 ^d [0,78; 2,84]

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
			0,224
Stufe III ^b	58/ 58 29 (50,0)	63/ 63 23 (36,5)	1,90 ^d [0,75; 4,80] 0,177
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III ^a	211/ 211 97 (46,2)	198/ 198 72 (36,9)	1,38 ^d [0,83; 2,30] 0,214
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,019$
Stufe II+III ^b	211/ 211 97 (46,2)	198/ 198 72 (36,9)	1,68 ^d [0,98; 2,87] 0,061
Stufe II ^b	137/ 137 54 (39,7)	130/ 130 49 (38,6)	0,88 ^d [0,46; 1,66] 0,688
Stufe III ^b	74/ 74 43 (58,1)	68/ 68 23 (33,8)	3,20 ^d [1,34; 7,61] 0,009
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^a	108/ 129 51 (47,2)	109/ 133 49 (46,2)	0,71 ^e [0,23; 2,21] 0,549
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,186$
Stufe II+III ^b	108/ 129 51 (47,2)	109/ 133 49 (46,2)	0,85 ^e [0,26; 2,81] 0,788
Stufe II ^b	67/ 79 27 (40,3)	70/ 86 31 (46,3)	0,38 ^e [0,09; 1,65] 0,196
Stufe III ^b	41/ 50 24 (58,5)	39/ 47 18 (46,2)	1,90 ^e [0,29; 12,55] 0,504
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen)</p> <p>N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 , 28.35.1, 28.65.1 und 28.9.1, 28.39.1, 28.69.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores ≤ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p>			

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
<p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>e: Das Odds Ratio wurde auf Basis einer logistischen Regression durch Berücksichtigung fehlender Werte auf Basis der N_{FAS} Population der LAC-MD-36 berechnet (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf; (M/40464/30: Tabelle 47.15.2., 47.24.1., 47.24.3.; LAC-MD-31: Tabelle 47.16.2., 47.25.1., 47.25.3.); T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 61.5.2., 61.8.1., 61.8.3.)</p>			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen in der gesamten Zielpopulation jeweils eine höhere, die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 eine vergleichbare Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Diese Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Studien AUGMENT einen Beleg ($p = 0,019$) und LAC-MD-36 einen Hinweis ($p = 0,186$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades. Bei der Studie ACLIFORM weist der Interaktionstest hingegen nicht auf eine Effektmodifikation hin.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt in den Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 für alle Patientengruppen (II+III, II, III) in der Regel eine höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot gegenüber Formoterol. Die Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt sich für die Patientengruppe Stufe II ein etwas geringerer Anteil an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot und für die Patientengruppe Stufe III ein höherer Anteil an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Effekt ist bei den Patienten der Stufe III signifikant (OR: 3,20 (95 %-KI: [1,34;7,61]); $p = 0,009$).

In der Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-36 zeigt sich für die Patientengruppe Stufe II ein etwas geringerer Anteil an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot und für

die Patientengruppe Stufe III ein höherer Anteil an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von 0,685. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-37 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Acclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Test auf Heterogenität der Studien:			$p=0,685$
Stufe II+III ^a	393/ 393 189 (48,5)	392/ 393 143 (37,0)	1,50 [1,04; 2,16] 0,030
Interaktionstest:			$p=0,045$
Stufe II+III ^b	393/ 393 189 (48,5)	392/ 393 143 (37,0)	1,70 [1,16; 2,49] 0,007
Stufe II ^b	261/ 261 117 (45,3)	261/ 262 97 (37,9)	1,15 [0,73; 1,79] 0,548

Studien	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Stufe III ^b	132/ 132 72 (54,5)	131/ 131 46 (35,1)	2,52 [1,35; 4,70] 0,004

N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen
N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS)
(Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.1.1, 28.31.1, 28.61.1)

a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)
b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)
c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores ≤ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)
d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (Tabelle 47.14.1., 47.14.3., 47.23.1., 47.23.3.)

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die mit Formoterol behandelt wurden (OR: 1,50 (95 %-KI: [1,04; 2,16]); p = 0,030).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades (p \leq 0,05). Der Einfluss des Effektmodifikators COPD-Schweregrad auf die Ergebnisse wird mit Hilfe des zusätzlich um den COPD-Schweregrad adjustierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) ermittelt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II und III) unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol ebenfalls eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot (OR: 1,70 (95 %-KI: [1,16; 2,49]); p = 0,007).

In der Subgruppenanalyse zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (OR: 2,52 (95 %-KI: [1,35; 4,70]); p = 0,004).

III. Fazit

Die Effekte der pivotalen Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind homogen (Heterogenitätstest $p > 0,2$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Der Interaktionstest in der IPD-Meta-Analyse zeigt einen Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse werden als maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens erachtet.

Die Subgruppenergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen bei Patienten der Stufe III eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Atemnot in der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (OR: 2,52 (95 %-KI: [1,35; 4,70]); $p = 0,004$). In der Subgruppe der Patienten der Stufe II zeigt sich ebenfalls ein Vorteil der Wirkstoffkombination, der Effekt ist aber nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die in Modul 5 befindlichen Responderanalysen auf Basis der „distribution-based“ Responskriterien (T46_GBA_2.pdf) stützen die hier dargestellten Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.5 E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf – Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.
und	Der Fragebogen 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.
AUGMENT (LAC-MD-31)	Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer jeweiligen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.
und	Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.
LAC-MD-36	Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [13]. Dementsprechend werden in der Responderanalyse Patienten

Studie	Operationalisierung
	<p>mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 als Responder bewertet.</p> <p>Neben dem E-RS-Gesamtscore können auch Subscores zu den Symptomkomplexen gebildet werden, für die die folgenden Responskriterien validiert sind [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomkomplex Atemlosigkeit (Frage 7-11, Scorerange 0-17): Reduktion um $\geq 1,0$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf (Frage 2-4, Scorerange 0-11): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome (Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte <p>Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder • E-RS-Symptomkomplex (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, sowie Brustsymptome) • E-RS-Gesamtscore <p>Zusätzlich zu den oben genannten validierten „anchor-based“ Responskriterien wurden folgende „distribution-based“ Responskriterien vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Gesamtscore: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte • Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte <p>Die entsprechenden Auswertungen dazu befinden sich Modul 5 (T46_GBA_2.pdf).</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. Aufgrund eines Beleges ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation in der IPD-Meta-Analyse werden die Regressionsmodelle der IPD-Meta-Analyse und der pivotalen Studien um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert.

In Unterabschnitt c) werden die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells sowohl für die Gesamtpopulation (Patienten mit COPD-Schweregrad II+III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^a	182/182 93 (51,7)	194/195 72 (37,5)	1,55 ^d [0,96; 2,50] 0,075
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,154$
Stufe II+III ^b	182/182 93 (51,7)	194/195 72 (37,5)	1,77 ^d [1,05; 2,96] 0,031
Stufe II ^b	124/124 62 (50,8)	131/132 51 (39,5)	1,21 ^d [0,67; 2,18] 0,524
Stufe III ^b	58/58 31 (53,4)	63/63 21 (33,3)	2,58 ^d [1,10; 6,04] 0,030

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III ^a	211/ 211 87 (41,4)	198/ 198 59 (30,3)	2,03 ^d [1,24; 3,33] 0,005
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,068</i>
Stufe II+III ^b	211/ 211 87 (41,4)	198/ 198 59 (30,3)	2,34 ^d [1,39; 3,93] 0,001
Stufe II ^b	137/ 137 51 (37,5)	130/ 130 39 (30,7)	1,44 ^d [0,78; 2,68] 0,243
Stufe III ^b	74/ 74 36 (48,6)	68/ 68 20 (29,4)	3,79 ^d [1,65; 8,70] 0,002
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^a	108/ 129 44 (40,7)	109/ 133 40 (37,7)	1,00 ^e [0,33; 2,99] 0,992
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,813</i>
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen) N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1, 28.9.1, 28.35.1, 28.39.1, 28.65.1 und 28.69.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) b: Ergebnisse des um den Effektmofikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores $\leq 0,7$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios) d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) e: Das Odds Ratio wurde auf Basis einer logistischen Regression durch Berücksichtigung fehlender Werte auf Basis der N_{FAS} Population der LAC-MD-36 berechnet (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30:Tabelle 47.41.2., 47.50.1., 47.50.3.; LAC-MD-31: 47.42.2., 47.51.1., 47.51.3.); T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: 61.16.1., 61.13.2.)</p>			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen in der gesamten Zielpopulation jeweils eine höhere, die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 eine vergleichbare Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf für die

Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. In der Studie AUGMENT ist dieser Effekt signifikant (OR: 2,03 (95 %-KI: [1,24; 3,33]); $p = 0,005$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Studien ACLIFORM und AUGMENT einen Hinweis ($p=0,154$ bzw. $p=0,068$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Der Einfluss des Effektmodifikators COPD-Schweregrad auf die Ergebnisse wird mit Hilfe des zusätzlich um den COPD-Schweregrad adjustierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) ermittelt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt in der gesamten Zielpopulation in den Studien ACLIFORM und AUGMENT eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf gegenüber Formoterol (OR: 1,77 (95 %-KI: [1,05; 2,96]); $p = 0,031$ bzw. OR: 2,34 (95 %-KI: [1,39; 3,93]); $p = 0,001$).

In den Subgruppenanalysen der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt sich für die Patientengruppe Stufe II und Stufe III ein höherer Anteil an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Effekt ist bei den Patienten der Stufe III signifikant (OR: 2,58 (95 %-KI: [1,10; 6,04]); $p = 0,030$ bzw. OR: 3,79 (95 %-KI: [1,65; 8,70]); $p = 0,002$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p -Wert von 0,437. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-41 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
<i>Test auf Heterogenität der Studien:</i>			$p=0,437$
Stufe II+III ^a	393/ 393 180 (46,2)	392/ 393 131 (33,9)	1,78 [1,26; 2,50] 0,001
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,020$
Stufe II+III ^b	393/ 393 180 (46,2)	392/ 393 131 (33,9)	2,03 [1,41; 2,90] <0,001
Stufe II ^b	261/ 261 113 (43,8)	261/ 262 90 (35,2)	1,32 [0,87; 2,01] 0,197
Stufe III ^b	132/ 132 67 (50,8)	131/ 131 41 (31,3)	3,11 [1,73; 5,60] <0,001
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.1.1 und 28.65.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores $\leq 0,7$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios) d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (Tabelle 47.40.1., 47.40.3., 47.49.1., 47.49.3.)</p>			

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Formoterol behandelt wurden (OR: 1,78 (95 %-KI: [1,26; 2,50]); $p = 0,001$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Beleg für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades ($p=0,020$). Der Einfluss des Effektmodifikators COPD-Schweregrad auf die Ergebnisse wird mit Hilfe des zusätzlich um den COPD-Schweregrad adjustierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) ermittelt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol ebenfalls eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf (OR: 2,03 (95 %-KI: [1,41; 2,90]); $p < 0,001$).

In der Subgruppenanalyse zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (OR: 3,11 (95 %-KI: [1,73; 5,60]); $p < 0,001$).

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind homogen (Heterogenitätstest $p>0,2$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Der Interaktionstest in der IPD-Meta-Analyse zeigt einen Beleg ($p\leq 0,05$) für eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse werden als maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens erachtet.

Die Subgruppenergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen bei Patienten der Stufe III eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf in der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (OR: 3,11 (95 %-KI: [1,73; 5,60]); $p < 0,001$). In der Subgruppe der Patienten der Stufe II zeigt sich ebenfalls ein Vorteil der Wirkstoffkombination; dieser Effekt ist aber nicht signifikant ($p>0,05$).

Die in Modul 5 befindlichen Responderanalysen auf Basis der „distribution-based“ Responskriterien (T46_GBA_2.pdf) stützen die hier dargestellten Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.6 E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome – Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.</p> <p>Der Fragebogen 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.</p> <p>Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer jeweiligen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.</p> <p>Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.</p> <p>Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [13]. Dementsprechend werden in der Responderanalyse Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 als Responder bewertet.</p> <p>Neben dem E-RS-Gesamtscore können auch Subscores zu den Symptomkomplexen gebildet werden, für die die folgenden Responskriterien validiert sind [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomkomplex Atemlosigkeit (Frage 7-11, Scorerange 0-17): Reduktion um $\geq 1,0$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf (Frage 2-4, Scorerange 0-11): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome (Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12): Reduktion um $\geq 0,7$ Punkte <p>Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder • E-RS-Symptomkomplex (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, sowie Brustsymptome) • E-RS-Gesamtscore <p>Zusätzlich zu den oben genannten validierten „anchor-based“ Responskriterien wurden folgende „distribution-based“ Responskriterien vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Gesamtscore: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte • Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte <p>Die entsprechenden Auswertungen dazu befinden sich Modul 5 (T46_GBA_2.pdf).</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome in RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Weder in den Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT, der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 oder in der IPD-Meta-Analyse wurde ein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Auf die Darstellung weiterer Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) wird deshalb verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^a	182/182 85 (47,2)	194/195 76 (39,6)	1,46 ^d [0,88; 2,41] 0,140
Interaktionstest:			$p=0,410$
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III ^a	211/211 87 (41,4)	198/198 68 (34,9)	1,84 ^d [1,11; 3,04] 0,018
Interaktionstest: ^b			$p=0,650$

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^a	108/ 129 50 (46,3)	109/ 133 37 (34,9)	2,73 ^e [0,86; 8,70] 0,090
Interaktionstest: ^b			p=0,226
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen)</p> <p>N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores ≤ 0,7 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>e: Das Odds Ratio wurde auf Basis einer logistischen Regression durch Berücksichtigung fehlender Werte auf Basis der N_{FAS} Population der LAC-MD-36 berechnet (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 47.28.2., 47.37.1.; LAC-MD-31:Tabelle 47.29.2., 47.38.1.) T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: 61.9.2., 61.12.1.)</p>			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT und die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 zeigen in der gesamten Zielpopulation jeweils eine höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Brustsymptome für die Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. In der Studie AUGMENT ist dieser Effekt signifikant (OR: 1,84 (95 %-KI: [1,11; 3,04]); p = 0,018).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT und die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 keinen Hinweis (p≤0,2) oder Beleg (p≤0,05) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von 0,544. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Test auf Heterogenität der Studien:			$p=0,544$
Stufe II+III ^a	393/ 393 172 (44,1)	392/ 393 144 (37,2)	1,65 [1,16; 2,35] 0,006
Interaktionstest: ^b			$p=0,815$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.1.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores $\leq 0,7$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios) d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (Tabelle 47.27.1., 47.27.3., 47.36.1.)</p>			

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die mit Formoterol behandelt wurden (OR: 1,65 (95 %-KI: [1,16; 2,35]); $p = 0,006$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind homogen (Heterogenitätstest $p > 0,2$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Der Interaktionstest in der IPD-Meta-Analyse zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades. Folglich werden die aus dem a priori definierten Regressionsmodell ermittelten Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse als maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens erachtet.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen in der gesamten Zielpopulation eine signifikant (höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex „Brustsymptome“ unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol (OR: 1,65 (95 %-KI: [1,16; 2,35]); $p = 0,006$).

Die in Modul 5 befindlichen Responderanalysen auf Basis der „distribution-based“ Responskriterien (T46_GBA_2.pdf) stützen die hier dargestellten Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.7 E-RS-Gesamtscore - Fragestellung 1

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.</p> <p>Der Fragebogen 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.</p> <p>Die einzelnen Subscores zu den Symptomkomplexen lauten wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemlosigkeit (RS-Breathlessness score, Frage 7-11, Scorerange 0-17) • Husten und Auswurf (RS-Cough and Sputum score, Frage 2-4, Scorerange 0-11) • Brustsymptome (RS-Chest Symptoms score, Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12) <p>Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer jeweiligen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Einganguntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.</p> <p>Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.</p> <p>Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [13]. Dementsprechend werden in der Responderanalyse Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 als Responder bewertet.</p> <p>Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder • E-RS-Symptomkomplex (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, sowie Brustsymptome) • E-RS-Gesamtscore

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die

statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Aufgrund des Hinweises ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades in der IPD-Meta-Analyse, wird das Regressionsmodell sowohl der Einzelstudien, als auch der IPD-Meta-Analyse um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert.

In Unterabschnitt c) werden die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells sowohl für die Gesamtpopulation (Patienten mit COPD-Schweregrad II+III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^a	12,99 (0,48) [180] 10,32 (0,05) [182]	-2,755 [182] [-3,34; -2,17] <0,0001	12,62 (0,46) [193] 10,71 (0,46) [194]	-1,988 [195] [-2,55; -1,42] <0,0001	-0,767 [-1,58; 0,05] 0,0641
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p= 0,2231</i>
Stufe II+III ^b	12,99 (0,48) [180] 10,32 (0,046) [182]	-2,717 [182] [-3,34; -2,10] <0,0001	12,62 (0,46) [193] 10,71 (0,46) [194]	-1,772 [195] [-2,37; -1,17] <0,0001	-0,946 [-1,81; -0,08] 0,0321
Stufe II ^b	12,29 (0,59) [122] 9,73 (0,54) [124]	-2,823 [124] [-3,53; -2,12] <0,0001	11,68 (0,54) [130] 9,56 (0,51) [131]	-2,415 [132] [-3,10; -1,73] <0,0001	-0,409 [-1,39; 0,57] 0,4146
Stufe III ^b	14,45 (0,82) [58] 11,57 (0,86) [58]	-2,612 [58] [-3,64; -1,59] <0,0001	14,55 (0,83) [63] 13,11 (0,85) [63]	-1,129 [63] [-2,12; -0,14] 0,0256	-1,483 [-2,91; -0,06] 0,0412
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	11,23 (0,42) [210] 8,67 (0,39) [211]	-2,530 [211] [-3,07; -1,99] <0,0001	10,82 (0,46) [195] 9,28 (0,45) [198]	-1,565 [198] [-2,12; -1,01] <0,0001	-0,965 [-1,74; -0,19] 0,0143
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,2216</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
Stufe II+III ^b	11,23 (0,42) [210] 8,67 (0,39) [211]	-2,629 [211] [-3,19; -2,06] <0,0001	10,82 (0,46) [195] 9,28 (0,45) [198]	-1,514 [198] [-2,09; -0,94] <0,0001	-1,115 [-1,92; -0,31] 0,0068
Stufe II ^b	10,58 (0,52) [136] 8,35 (0,48) [137]	-2,295 [137] [-2,96; -1,63] <0,0001	9,81 (0,59) [127] 8,41 (0,57) [130]	-1,683 [130] [-2,36; -1,00] <0,0001	-0,612 [-1,57; 0,34] 0,2082
Stufe III ^b	12,42 (0,67) [74] 9,28 (0,66) [74]	-2,962 [74] [-3,87; -2,05] <0,0001	12,71 (0,69) [68] 10,94 (0,68) [68]	-1,344 [68] [-2,28; -0,41] 0,0049	-1,618 [-2,92; -0,32] 0,0148
LAC-MD-36					
Stufe II+III ^a	11,65 (0,55) [129]	-2,10 [129] ^d [-3,03; -1,17] <0,0001	10,81 (0,58) [130]	-1,99 [133] ^d [-2,92; -1,07] <0,0001	-0,102 [-1,41; 1,21] 0,8783
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,8043</i>
<p>N = Anzahl der Patienten mit einem E-RS-Wert zu Studienbeginn N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1, 28.35.1 und 28.65.1 und 28.9.1;28.39.1 und 28.69.1) a: Ergebnisse des a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) (vgl. Abschnitt 4.2) b: Ergebnisse des um den Effektmofikator COPD-Schweregrad erweiterten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2) c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2) d : Die Veränderung zu Baseline wurde ermittelt auf Basis der LAC-MD-36 N_{FAS} Population (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden). Hinweis: Ergebnisse beruhen auf dem a priori definierten und aufgrund von Konvergenzproblemen angepassten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2). Datenquelle: Zusatzauswertungen; T30_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 30.2.1., 30.2.3., 30.12.1., 30.12.2. und 30.12.4.; LAC-MD-31: Tabelle 30.3.1., 30.3.3., 30.13.1., 30.13.2. und 30.13.4.) T30_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 30.14.1., 30.14.3., 30.13.2.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen in der gesamten Zielpopulation eine stärkere, die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 eine vergleichbare Reduktion des E-RS-Gesamtscores unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Der Unterschied ist in der Studie AUGMENT signifikant (LS-Mean: -0,965 (95 %-KI: [-1,74; -0,19]); $p = 0,014$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die beiden Studien ACLIFORM und AUGMENT keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund des Hinweises ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades in der IPD-Meta-Analyse, wird das Regressionsmodell jedoch trotzdem um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert und Subgruppenergebnisse dargestellt. Für die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 wird kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt und somit keine weiteren Analysen dargestellt (Erweiterung Regressionsmodell, Subgruppenanalyse).

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das für die Studien AUGMENT und ACLIFORM um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte Regressionsmodell zeigt in der gesamten Zielpopulation eine signifikant stärkere Reduktion des E-RS-Gesamtscores gegenüber Formoterol (LS-Mean: -0,946 (95 %-KI: [-1,81; -0,08]); $p = 0,032$ bzw. LS-Mean: -1,115 (95 %-KI: [-1,92; -0,31]); $p = 0,007$).

In der Subgruppenanalyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine stärkere Reduktion des E-RS-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese ist jedoch nur bei Patienten der Stufe III signifikant (LS-Mean: -1,483 (95 %-KI: [-2,91; -0,06]); $p = 0,041$ bzw. LS-Mean: -1,618 (95 %-KI: [-2,92; -0,32]); $p = 0,015$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von 0,702. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-49 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>		Table 30.1.2			<i>p = 0,7018</i>
Stufe II+III ^a	12,04 (0,32) [390] 9,43 (0,30) [393]	-2,636 [393] [-3,03; -2,24] <0,0001	11,71 (0,33) [388] 9,99 (0,32) [392]	-1,769 [393] [-2,16; -1,37] <0,0001	-0,867 [-1,43; -0,31] 0,0024
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p = 0,0761</i>
Stufe II+III ^b	12,04 (0,32) [390] 9,43 (0,30) [393]	-2,674 [393] [-3,09; -2,26] <0,0001	11,71 (0,33) [388] 9,99 (0,32) [392]	-1,637 [393] [-2,05; -1,22] <0,0001	-1,037 [-1,63; -0,45] 0,0006
Stufe II ^b	11,39 (0,39) [258] 9,00 (0,36) [261]	-2,544 [261] [-3,03; -2,06] <0,0001	10,76 (0,40) [257] 8,99 (0,38) [261]	-2,039 [262] [-2,52; -1,56] <0,0001	-0,505 [-1,19; 0,18] 0,1475
Stufe III ^b	13,31 (0,53) [132] 10,29 (0,54) [132]	-2,803 [132] [-3,48; -2,12] <0,0001	13,59 (0,54) [131] 11,98 (0,55) [131]	-1,234 [131] [-1,91; -0,56] 0,0004	-1,570 [-2,53; -0,61] 0,0013

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
<p>N = Anzahl der Patienten mit einem E-RS-Wert zu Studienbeginn</p> <p>N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.1.1, 28.5.1 und 28.9.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad</p> <p>c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Hinweis: Ergebnisse beruhen auf dem a priori definierten und aufgrund von Konvergenzproblemen angepassten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T30_GBA_2.pdf (Tabelle 30.1.1., 30.11.2, 30.1.4., 30.11.1. und 30.11.4.)</p>					

a) Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation eine stärkere Reduktion des E-RS-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (LS-Mean: -0,867 (95 %-KI: [-1,43; -0,31]); $p = 0,002$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades ($p=0,076$). Der Einfluss des Effektmodifikators COPD-Schweregrad auf die Ergebnisse wird mit Hilfe eines zusätzlich um den COPD-Schweregrad adjustierten Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) ermittelt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte Regressionsmodell zeigt für die Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol eine signifikant stärkere Reduktion des E-RS-Gesamtscore im Vergleich zu Formoterol (LS-Mean: -1,037 (95 %-KI: [-1,63; -0,45]); $p < 0,001$).

In der Subgruppenanalyse zeigt sich für beide Patientengruppen (Stufe II und III) eine stärkere Reduktion des E-RS-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese ist jedoch nur bei der Patientengruppe der Stufe III signifikant (LS-Mean: -1,570 (95 %-KI: [-2,53; -0,61]); $p = 0,0013$).

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind homogen (Heterogenitätstest $p>0,2$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Der Interaktionstest in der IPD-Meta-Analyse zeigt einen Hinweis ($p=0,076$) auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades. Folglich wird das Regressionsmodell um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweitert.

In Summe stellt das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse (unter Verwendung des ergänzten logistischen Modells) die maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen in der gesamten Zielpopulation eine stärkere Reduktion des E-RS-Gesamtscore in der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (LS-Mean: -1,037 (95 %-KI: [-1,63; -0,45]); $p < 0,001$). In der Subgruppe der Patienten der Stufe III ist der Effekt besonders stark ausgeprägt (LS-Mean: -1,570 (95 %-KI: [-2,53; -0,61]); $p = 0,0013$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

Die Bewertung der klinischen Relevanz der dargestellten Ergebnisse erfolgt mit Hilfe des Responsekriteriums „Reduktion des E-RS-Gesamtscore ≥ 2 “. Ergebnisse der Responderanalysen stehen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3 zur Verfügung. Diese stellen die maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

4.3.1.3.1.1.8 Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt moderate COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der

Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die festgestellte Heterogenität der Studien hinsichtlich dieses Endpunktes wird bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers berücksichtigt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Für die Studien ACLIFORM und LAC-MD-36 wird ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien AUGMENT und LAC-MD-32 sowie die IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien wird hingegen kein Beleg oder Hinweis auf Effektmodifikation festgestellt ($p > 0,2$).

In Unterabschnitt c) werden die Subgruppenergebnisse (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) für die Studien ACLIFORM und LAC-MD-36 dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	182 9 (4,9)	195 22 (11,3)	0,41 [0,18; 0,91] 0,029	0,43 [0,21; 0,90] 0,025	0,44 [0,21; 0,93] 0,031	-0,063 [-0,118; -0,009] 0,023
<i>Interaktionstest^b</i>			<i>p=0,1884</i>			
Stufe II	124 3 (2,4)	132 13 (9,8)	0,23 [0,06; 0,82] 0,023	0,28 [0,10; 0,78] 0,014	0,25 [0,07; 0,84] 0,025	-0,074 [-0,132; -0,017] 0,011
Stufe III	58 6 (10,3)	63 9 (14,3)	0,69 [0,23; 2,08] 0,513	0,70 [0,24; 2,05] 0,513	0,72 [0,27; 1,91] 0,514	-0,039 [-0,156; 0,077] 0,508

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 23 (10,9)	198 18 (9,1)	1,22 [0,64; 2,34] 0,543	1,22 [0,64; 2,33] 0,543	1,20 [0,67; 2,15] 0,543	0,018 [-0,040; 0,076] 0,541
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,4767</i>			
LAC-MD-36						
Stufe II + III	211 36 (17,1)	198 32 (16,2)	1,07 [0,63; 1,80] 0,807	1,07 [0,63;1,79] 0,807	1,06 [0,68;1,63] 0,807	0,009 [-0,063;0,081] 0,807
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,1920</i>			
Stufe II	137 25 (18,2)	130 18 (13,8)	1,39 [0,72; 2,69] 0,329	1,38 [0,72; 2,65] 0,329	1,32 [0,76; 2,30] 0,331	0,044 [-0,044; 0,132] 0,326
Stufe III	74 11 (14,9)	68 14 (20,6)	0,67 [0,28; 1,61] 0,373	0,68 [0,29; 1,60] 0,373	0,72 [0,35; 1,48] 0,374	-0,057 [-0,183; 0,068] 0,372
LAC-MD-32						
Stufe II + III	220 48 (21,8)	115 25 (21,7)	1,00 [0,58; 1,74] 0,987	1,00 [0,58; 1,73] 0,987	1,00 [0,65; 1,54] 0,987	0,001 [-0,092; 0,094] 0,987
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,9776</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 34.1.1.2.1. und 34.1.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 34.1.1.3.1., 34.1.4.3.1.) T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 40.1.1.1.1. und 40.1.4.1.1.; LAC-MD-32: 40.1.1.2.1. und 40.1.4.2.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM ist der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol signifikant geringer. Alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $\leq 0,05$ auf.

In der Studie AUGMENT ist der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

In den Studien LAC-MD-32 und LAC-MD-36 ist der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol vergleichbar; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Für die Studien ACLIFORM und LAC-MD-36 wird ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien AUGMENT und LAC-MD-32 wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt.

c) Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. COPD-Schweregrad

In der Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Vorteil ist bei Patienten der Stufe II signifikant ($p \leq 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-36 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol in Stufe II höher und in Stufe III geringer. Beide Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\leq 0,2$. Aufgrund der Präspezifizierung und der

geringen Anzahl von COPD-Exazerbationen wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-53: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p=0,0356</i>
Stufe II+III	393 32 (8,1)	393 40 (10,2)	0,78 [0,48; 1,27] 0,323	0,78 [0,48; 1,27] 0,323	0,80 [0,51; 1,25] 0,324	-0,020 [-0,061; 0,020] 0,322
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,9478</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 34.1.1.1.1. und 34.1.4.1.1)						

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation in der gesamten Zielpopulation ist unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Patienten mit Ereignissen (COPD-Exazerbationen) in der gesamten Zielpopulation ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

III. Fazit

Die signifikanten Ergebnisse der Studie ACLIFORM zeigen einen Vorteil unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol ($p \leq 0,05$) in der gesamten Zielpopulation. Die übrigen Studien zeigen keinen Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol und Formoterol.

Die Analyse der moderaten COPD-Exazerbationen beruht auf kleinen Fallzahlen. Zudem sind die Ergebnisse der Einzelstudien hinsichtlich des betrachteten Endpunktes heterogen. Die genannten Aspekte führen zu einer erhöhten Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.9 Anzahl an Patienten mit schweren COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt schwere Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).
und	Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.
AUGMENT (LAC-MD-31)	Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.
und	Er werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:
LAC-MD-36	<ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte.
und	<ul style="list-style-type: none"> • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme).
LAC-MD-32	Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der

Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die festgestellte Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes wird bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers berücksichtigt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. In der Studie ACLIFORM wurden nur bei Patienten der Stufe II schwere Exazerbationen beobachtet. Für die Studie LAC-MD-32 wurde ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien AUGMENT und LAC-MD-36 sowie die IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt.

In Unterabschnitt c) werden die Subgruppenergebnisse (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) für die Studien ACLIFORM und LAC-MD-32 dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	182 2 (1,1)	195 1 (0,5)	2,16 [0,19; 23,98] 0,532	2,10 [0,22; 20,31] 0,523	2,14 [0,20; 23,43] 0,532	0,006 [-0,012; 0,024] 0,527
<i>Interaktionstest: ^b</i>			- ^f			
Stufe II	124 2 (1,6)	132 1 (0,8)	2,15 [0,19; 23,98] 0,535	2,09 [0,21; 20,26] 0,526	2,13 [0,20; 23,19] 0,535	0,009 [-0,018; 0,035] 0,529
Stufe III	-	-	-	-	-	-
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 1 (0,5)	198 4 (2,0)	0,23 [0,03; 2,08] 0,192	0,28 [0,05; 1,62] 0,155	0,23 [0,03; 2,08] 0,193	-0,015 [-0,037; 0,006] 0,162

<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,3533</i>			
LAC-MD-36						
Stufe II+III	211 1 (0,5)	198 7 (3,5)	0,13 [0,02; 1,07] 0,057	0,20 [0,05; 0,82] 0,026	0,13 [0,02; 1,08] 0,059	-0,031 [-0,058; -0,003] 0,028
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,5323</i>			
LAC-MD-32						
Stufe II+III	220 7 (3,2)	115 10 (8,7)	0,35 [0,13; 0,93] 0,036	0,32 [0,11; 0,89] 0,029	0,37 [0,14; 0,94] 0,036	-0,055 [-0,112; 0,001] 0,056
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,0188</i>			
Stufe II	134 3 (2,2)	68 0 (0,0)	-	4,58 [0,41; 50,87] 0,215	-	0,022 [-0,003; 0,047] 0,080
Stufe III	86 4 (4,7)	47 10 (21,3)	0,18 [0,05; 0,61] 0,006	0,17 [0,05; 0,55] 0,003	0,22 [0,07; 0,66] 0,007	-0,166 [-0,291; 0,041] 0,009
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
¹ Die Durchführung eines Interaktionstestes war nicht möglich, da alle Ereignisse bei Patienten der Stufe II auftraten.						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30:: Tabelle 34.2.1.2.1., 34.2.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 34.2.1.3.1., 34.2.4.3.1.); T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 40.2.1.1.1., 40.2.4.1.1.; LAC-MD-32: Tabelle 40.2.1.2.1., 40.2.4.2.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

In den Studien AUGMENT und LAC-MD-36 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol niedriger. Dieser Effekt ist jedoch in keiner der Studien signifikant ($p > 0,05$).

In der Studie LAC-MD-32 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol signifikant geringer. Mit Ausnahme der Risikodifferenz weisen alle betrachteten Effektmaße einen p -Wert $\leq 0,05$ auf.

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen in allen Studien äußerst gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

In der Studie ACLIFORM wurden nur bei Patienten der Stufe II schwere Exazerbationen beobachtet. Für die Studie LAC-MD-32 wurde ein Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien AUGMENT und LAC-MD-36 wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation festgestellt.

c) Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. COPD-Schweregrad

In der Studie ACLIFORM traten alle Ereignisse bei Patienten der Stufe II auf. Für Patienten der Stufe III konnten keine Effektmaße berechnet werden. Bei den Patienten der Stufe II ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Der Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol in Stufe II höher und in Stufe III geringer. Der Vorteil ist bei den Patienten der Stufe III signifikant ($p \leq 0,05$).

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen äußerst gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p -Wert $\leq 0,2$. Aufgrund der Präspezifizierung und der geringen Anzahl von COPD-Exazerbationen wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p=0,155</i>
Stufe II+III	393 3 (0,8)	393 5 (1,3)	0,60 [0,14; 2,51] 0,482	0,60 [0,15; 2,43] 0,478	0,60 [0,14; 2,49] 0,482	-0,005 [-,019; 0,009] 0,477
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,2024</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (Tabellen: 34.2.1.1.1 und 34.2.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol ist im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen sehr gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

III. Fazit

Die Ergebnisse der Studie LAC-MD-32 zeigen einen signifikanten ($p \leq 0,05$) Vorteil für Patienten der Stufe III unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol. Die Studien AUGMENT und LAC-MD-36 zeigen ebenfalls einen

Vorteil unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol, jedoch keine signifikanten Ergebnisse.

Die Studie ACLIFORM zeigt hingegen keinen Vorteil unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol.

Die Analyse der schweren COPD-Exazerbationen beruht auf sehr kleinen Fallzahlen. Zudem sind die Ergebnisse der Einzelstudien hinsichtlich des betrachteten Endpunktes heterogen. Die genannten Aspekte führen zu einer erhöhten Unsicherheit der Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.10 Anzahl von Patienten mit moderaten/ schweren COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der

Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die festgestellte Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes wird bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers berücksichtigt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Für die Studie LAC-MD-36 wird ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 sowie die IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation festgestellt.

In Unterabschnitt c) werden die Subgruppenergebnisse (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) für die Studien ACLIFORM und LAC-MD-36 dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	182 11 (6,0)	195 23 (11,8)	0,48 [0,23; 1,02] 0,056	0,50 [0,25; 1,01] 0,052	0,51 [0,26; 1,02] 0,057	-0,058 [-0,115; -0,001] 0,048
<i>Interaktionstest:</i> ^b			$p=0,3861$			
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 24 (11,4)	198 22 (11,1)	1,03 [0,56; 1,90] 0,933	1,03 [0,56; 1,90] 0,933	1,02 [0,59; 1,77] 0,933	0,003 [-0,059; 0,064] 0,933
<i>Interaktionstest:</i> ^b			$p=0,3412$			

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
LAC-MD-36						
Stufe II + III	211 38 (18,0)	198 39 (19,7)	0,90 [0,55; 1,47] 0,663	0,90 [0,55; 1,47] 0,663	0,91 [0,61; 1,37] 0,663	-0,017 [-0,093; 0,059] 0,663
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,1906</i>			
Stufe II	137 27 (19,7)	130 23 (17,7)	1,14 [0,62; 2,12] 0,673	1,14 [0,62; 2,11] 0,674	1,11 [0,67; 1,84] 0,673	0,020 [-0,073; 0,114] 0,673
Stufe III	74 11 (14,9)	68 16 (23,5)	0,57 [0,24; 1,33] 0,192	0,57 [0,25; 1,32] 0,190	0,63 [0,32; 1,26] 0,194	-0,087 [-0,216; 0,043] 0,189
LAC-MD-32						
Stufe II + III	220 50 (22,7)	115 31 (27,0)	0,80 [0,47; 1,34] 0,391	0,79 [0,47; 1,34] 0,391	0,84 [0,57; 1,24] 0,388	-0,042 [-0,140; 0,056] 0,399
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,3623</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 34.3.1.2.1., 34.3.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 34.3.1.3.1., 34.3.4.3.1.); T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 40.3.1.1.1., 40.3.4.1.1.; LAC-MD-32: 40.3.1.2.1., 40.3.4.2.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM und LAC-MD-32 ist der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einer COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Die Effekte sind jedoch nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße mit Ausnahme der Risk Difference bei der Studie ACLIFORM weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

In den Studien AUGMENT und LAC-MD-36 unterscheidet sich der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einer COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol nicht signifikant im Vergleich zu Formoterol.

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Für die Studie LAC-MD-36 wird ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation festgestellt.

c) Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. COPD-Schweregrad

In der Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-36 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol bei der Patientengruppe II geringfügig höher und bei der Patientengruppe III geringer. Beide Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert unter 0,2. Aufgrund der Präspezifizierung und der geringen Anzahl von COPD-Exazerbationen wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p=0,1230</i>
Stufe II+III	393 35 (8,9)	393 45 (11,5)	0,76 [0,47; 1,20] 0,239	0,76 [0,48; 1,20] 0,238	0,78 [0,51; 1,18] 0,240	-0,025 [-0,068;0,017] 0,238
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,7934</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 34.3.1.1.1.)						

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

Der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einer COPD-Exazerbation ist unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Patienten mit Ereignissen (COPD-Exazerbationen) ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt in der IPD-Meta-Analyse keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

III. Fazit

Die Studie ACLIFORM zeigt einen deutlich geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol. Dieser Vorteil ist nicht signifikant. Die übrigen Studien zeigen keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich des betrachteten Endpunktes; eine statistische Signifikanz wird nicht beobachtet.

Die gemeinsame Analyse von moderaten und schweren COPD-Exazerbationen zeigt im Vergleich zu der Einzelbetrachtung recht homogene Ergebnisse. Die dargestellten Ergebnisse sprechen für einen Vorteil der Wirkstoffkombination, auch wenn die Signifikanz z.T. knapp verfehlt wird.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.11 Rate moderater COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Moderate COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte. Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen dargestellt. Dabei werden zum einen die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT und zum anderen die

Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse für die Langzeitstudie wurde gemäß Protokoll a priori nur für die Auswertung der Rate an COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr durchgeführt. Dieser Vorgehensweise wird im Dossier gefolgt. Diese Analyse ist im Gegensatz zur Darstellung der Anzahl an Patienten mit COPD-Exazerbationen (HCRU) trotz unterschiedliche Studiendauer möglich.

Die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analysen (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Für die Studie ACLIFORM wird ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 sowie die IPD-Meta-Analysen wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation festgestellt.

Im Unterabschnitt c) werden die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells sowohl für die Gesamtpopulation (Patienten mit COPD-Schweregrad II+III) als auch für die Subgruppen nach Schweregrad (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) der Studie ACLIFORM dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^d [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^d [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30)					
COPD- Stufe a	182	0,11	195	0,28	0,40
	9/ 78,4 0,11	[0,06; 0,22] < 0,001	23/ 82,2 0,28	[0,18; 0,44] < 0,001	[0,18; 0,89] 0,024
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,1894</i>		
Stufe II+III	182	0,11	195	0,27,	0,39

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
^c	9/ 78,4 0,11	[0,05; 0,22] <0,0001	23/ 82,2 0,28	[0,17; 0,43] <0,0001	[0,17; 0,88] 0,023
Stufe II ^c	124 3/53,3 0,06	0,05 [0,02; 0,16] <0,001	132 13/56,5 0,23	0,22 [0,13; 0,40] <0,001	0,23 [0,06; 0,80] 0,021
Stufe III ^c	58 6/25,1 0,24	0,22 [0,09; 0,51] 0,0004	63 10/25,7 0,39	0,33 [0,17; 0,65] 0,0015	0,66 [0,23; 1,88] 0,437
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	211 26/85,0 0,31	0,30 [0,20; 0,47] <0,001	198 18/83,9 0,21	0,22 [0,13; 0,36] <0,001	1,38 [0,72; 2,63] 0,331
Interaktionstest: ^b			p=0,3170		
LAC-MD-36					
Stufe II+III ^a	211 42/142,8 0,29	0,29 [0,21; 0,41] <0,001	198 39/141,5 0,28	0,28 [0,20; 0,40] <0,001	1,03 [0,64; 1,68] 0,896
Interaktionstest: ^b			p=0,3470		
LAC-MD-32					
Stufe II+III ^a	220 57/186,0 0,31	0,32 [0,23; 0,43] <0,001	115 25/92,3 0,27	0,28 [0,18; 0,44] <0,001	1,11 [0,66; 1,89] 0,686
Interaktionstest: ^b			p=0,3470		
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2) c: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzten Negativ-Binomial- Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p- Werte durch Wald-Test ermittelt Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.2.1, 13.2.2., 13.14.1., 13.14.2. und 13.14.3) (LAC-MD-31: Tabelle 13.3.1., 13.3.2. und 13.15.2); T41_GBA_1 (LAC-MD-36: Tabelle 41.3.1., 41.3.2. und 41.16.2) (LAC-MD-32: Tabelle 41.4.1., 41.4.2. und 41.17.2)					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM wurde bei den Patienten in der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine signifikant ($p \leq 0,05$) niedrigere Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt.

In der Studie AUGMENT wurde bei den Patienten in der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine leicht höhere Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

In den Studien LAC-MD-32 und LAC-MD-36 wurde bei den Patienten in der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine nahezu vergleichbare Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist in beiden Studien nicht signifikant ($p > 0,05$).

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Für die Studie ACLIFORM wird ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation festgestellt.

c) Berücksichtigung der Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt in der gesamten Zielpopulation in der Studie ACLIFORM eine niedrigere Rate an moderaten COPD-Exazerbationen gegenüber Formoterol. Der Effekt ist signifikant ($p \leq 0,05$).

In der Subgruppenanalyse wurde bei den Patienten unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine niedrigere Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Vorteil ist bei Patienten der Stufe II signifikant ($p \leq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen

IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\leq 0,2$. Da die Zusammenfassung der Studien für den Endpunkt COPD-Exazerbationen im Studienprotokoll geplant war, wird dennoch eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32

Ein Heterogenitätstest der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes wurde aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Therapiearmen zwischen den Studien nicht durchgeführt. Da die Zusammenfassung der Studien für den Endpunkt Exazerbationen im Studienprotokoll geplant war, wird dennoch eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die unbekannte Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acridiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,0152</i>
Stufe II+III ^a	393	0,20	393	0,25	0,77
	35/163,4 0,21	[0,1; 0,29] <0,001	41/166,1 0,25	[0,18; 0,36] <0,001	[0,46; 1,28] 0,313
<i>Interaktionstest:^b</i>					<i>p=0,6953</i>
M/40464/30, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					-
Stufe II+III ^a	613	0,25	508	0,28	0,91
	108/407,2 0,27	[0,20; 0,31] <0,001	87/316,0 0,28	[0,22; 0,35] <0,001	[0,66; 1,25] 0,560
<i>Interaktionstest:^b</i>					<i>p=0,4289</i>
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)					
n = Anzahl von Exazerbationen					
Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage					
Rate = n / Exposition					
a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)					
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2)					

Studie	Acridiniumbromid/Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
<p>c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 13.1.1.-13.1.3.); T41_GBA_1.pdf (M/40464/30+LAC-MD-36+LAC-MD-32: Tabelle 41.1.1.-41.1.3.)</p>			

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine niedrigere Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT /LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine geringere, annähernd vergleichbare Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt in keiner der beiden IPD-Meta-Analysen einen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) dargestellt.

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind nicht gleichgerichtet. Die entsprechend der Präspezifizierung dennoch durchgeführten IPD-Meta-Analysen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die signifikanten Ergebnisse der Studie ACLIFORM zeigen einen Vorteil unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol. Bei den übrigen Studien ist kein Unterschied festzustellen.

Die Analyse der Rate moderater COPD-Exazerbationen beruht auf kleinen Fallzahlen. Zudem weisen die Ergebnisse der Einzelstudien hinsichtlich des betrachteten Endpunktes eine

Heterogenität auf. Die genannten Aspekte führen zu einer erhöhten Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.12 Rate schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden zum einen die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT und zum anderen die

Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse für die Langzeitstudie wurde gemäß Protokoll a priori nur für die Auswertung der Rate an COPD-Exazerbationen pro Patientenzahl durchgeführt. Dieser Vorgehensweise wird im Dossier gefolgt. Diese Analyse ist im Gegensatz zur Darstellung der Anzahl an Patienten mit COPD-Exazerbationen (HCRU) trotz unterschiedlicher Studiendauer möglich.

Die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analysen (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen (schwere COPD-Exazerbationen) konnte für die Einzelstudien und die IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien kein Interaktionstest durchgeführt werden. Für die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wurde ein Hinweis ($p > 0,2$) auf Effektmodifikation festgestellt.

Im Unterabschnitt c) werden demnach nur für die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 die Ergebnisse des erweiterten Regressionsmodells und der Subgruppenanalyse dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenzahl (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30))					
Stufe II+III ^a	182 2/ 78,4 0,03	<0,001 [0,00; I] 0,988	195 1/ 82,2 0,01	<0,001 [0,00; I] 0,987	2,09 [0,19; 23,41] 0,548
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p = k.A</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	211	0,01	198	0,04	0,212

Studie	Acclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
COPD-Stufe	1/85,0 0,01	[0,001; 0,06] <0,001	4/83,9 0,05	[0,01; 0,11] <0,001	[0,02; 1,91] 0,166
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p = k.A</i>		
LAC-MD-36					
Stufe II + III ^a	211 1/142,8 0,01	0,01 [0,001; 0,04] <0,001	198 7/141,5 0,05	0,05 [0,02; 0,10] <0,001	0,13 [0,02; 1,06] 0,056
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p = k.A</i>		
LAC-MD-32					
Stufe II + III ^a	220 8/186,0 0,04	0,03 [0,01; 0,08] <0,001	115 11/92,3 0,12	0,07 [0,03; 0,19] <0,001	0,40 [0,12; 1,36] 0,140
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p = k.A</i>		
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition k.A. = Interaktionstest konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.2.1, Tabelle 13.2.2., LAC-MD-31: Tabelle 13.3.1. und Tabelle 13.3.2.), T41_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 41.3.1. und Tabelle 41.3.2., (LAC-MD-32: Tabelle 41.4.1., Tabelle 41.4.2.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine höhere Rate schwerer COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

In den Studien AUGMENT, LAC-MD-32 und LAC-MD-36 wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine niedrigere Rate schwerer COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (schwere COPD-Exazerbationen) sehr gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen (schwere COPD-Exazerbationen) kann keine Aussage hinsichtlich einer Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrads getroffen werden. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen

IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht bestimmt werden. Da die Zusammenfassung der Studien für den Endpunkt Exazerbationen im Studienprotokoll geplant war, wird dennoch eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Unsicherheit hinsichtlich der Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32

Ein Heterogenitätstest der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes wurde nicht durchgeführt. Da die Zusammenfassung der Studien für den Endpunkt Exazerbationen im Studienprotokoll geplant war, wird dennoch eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die unbekannte Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-69: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	Rate Ratio ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=k.A.</i>
Stufe II+III ^a	393	0,02	393	0,02	0,72
	3/163,4	[0,01; 0,05]	5/166,1	[0,01; 0,07]	[0,14; 3,66]
	0,02	<0,001	0,03	<0,001	0,691
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=k.A.</i>
M/40464/30, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					-
Stufe II+III ^a	613	0,02	508	0,05	0,39
	11/407,2	[0,01; 0,04]	19/316,0	[0,03; 0,09]	[0,17; 0,91]
	0,03	<0,001	0,06	<0,001	0,029
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=0,1518</i>
Stufe II+III ^c	613	0,02	508	0,05	0,38
	11/407,2	[0,01; 0,04]	19/316,0	[0,03; 0,09]	[0,16; 0,92]
	0,03	<0,0001	0,06	<0,0001	0,031
Stufe II ^c	395	0,02	330	0,03	0,72
	7/261,8	[0,01; 0,04]	6/206,0	[0,01; 0,06]	[0,22; 2,35]
	0,03	<0,001	0,03	<0,001	0,582
Stufe III ^c	218	0,02	178	0,08	0,21
	4/145,3	[0,01; 0,05]	13/110,0	[0,04; 0,18]	[0,06; 0,72]
	0,03	<0,001	0,12	<0,001	0,014
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition k.A. = Heterogenitäts- und Interaktionstest konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2) c: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 13.1.1., 13.13.2); T41_GBA_1.pdf (M/40464/30+LAC-</p>					

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
COPD-Stufe					
MD-36+LAC-MD-32: 41.1.1.-41.1.2., 41.14.1.-41.14.3.)					

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM+AUGMENT wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine leicht niedrigere Rate schwerer COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine niedrigere Rate schwerer COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (schwere COPD-Exazerbationen) ist auch in den IPD-Meta-Analysen in beiden Behandlungsarmen sehr gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

In der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (schwere COPD-Exazerbationen) keine Aussage hinsichtlich einer Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrads getroffen werden.

In der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wurde ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades festgestellt.

c) Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. COPD-Schweregrad

Das um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad ergänzte logistische Regressionsmodell zeigt in der gesamten Zielpopulation in der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 eine niedrigere Rate an moderaten COPD-Exazerbationen gegenüber Formoterol. Der Effekt ist signifikant ($p \leq 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse der Studien AUGMENT, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wurde bei den Patienten der Stufe II eine

numerisch vergleichbare und bei Patienten der Stufe III eine signifikant ($p \leq 0,05$) niedrigere Rate schwerer COPD-Exazerbationen festgestellt.

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien AUGMENT und ACLIFORM hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind nicht gleichgerichtet, allerdings ist die Anzahl der Ereignisse in einzelnen Studien so klein, dass eine Aussage auf der Basis von Einzelstudien nicht gemacht werden kann. Eine der beiden entsprechend der Präspezifizierung dennoch durchgeführten IPD-Meta-Analysen zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Das signifikante Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der Langzeitstudien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 zeigt hingegen einen Vorteil der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol. Diese ist bei den Patienten der COPD-Stufe III besonders stark ausgeprägt.

Die Analyse der Rate von schweren COPD-Exazerbationen beruht auf sehr kleinen Fallzahlen, was bei der Interpretation der Ergebnisse in Betracht gezogen werden muss.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.13 Rate moderater/ schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden zum einen die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT und zum anderen die

Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse für die Langzeitstudie wurde gemäß Protokoll a priori nur für die Auswertung der Rate an COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr durchgeführt. Dieser Vorgehensweise wird im Dossier gefolgt. Diese Analyse ist im Gegensatz zur Darstellung der Anzahl an Patienten mit COPD-Exazerbationen (HCRU) trotz unterschiedliche Studiendauer möglich.

Die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analysen (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) und b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Für die Einzelstudien und deren IPD-Meta-Analysen wird keine Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Auf die Darstellung weiterer Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) wird deshalb verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^a	182 11/ 78,4 0,14	0,14 [0,08; 0,26] < 0,001	195 24/ 82,2 0,29	0,30 [0,19; 0,46] < 0,001	0,47 [0,23; 0,98] 0,044
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=0,3990</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	211 27/85,0 0,32	0,32 [0,21; 0,48] <0,001	198 22/83,9 0,26	0,27 [0,17; 0,43] <0,001	1,16 [0,63; 2,14] 0,644
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=0,2025</i>

LAC-MD-36					
Stufe II + III ^a	211	0,30	198	0,34	0,88
	43/142,8	[0,21; 0,42]	46/141,5	[0,24; 0,47]	[0,55; 1,41]
	0,30	<0,001	0,32	<0,001	0,598
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=0,3319</i>
LAC-MD-32					
Stufe II + III ^a	220	0,37	115	0,41	0,91
	65/186,0	[0,27; 0,52]	36/92,3	[0,27; 0,63]	[0,54; 1,53]
	0,35	<0,001	0,39	<0,001	0,713
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=0,3319</i>
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)					
n = Anzahl von Exazerbationen					
Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage					
Rate = n / Exposition					
a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)					
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2)					
c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt					
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.14.2, 13.2.1. und 13.2.2., LAC-MD-31: Tabelle 13.15.2, 13.3.1. und 13.3.2.); T41_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 41.3.1., 41.3.2. und 41.16.2) (LAC-MD-32: Tabelle 41.4.1., 41.4.2. und 41.17.2)					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine signifikant ($p \leq 0,05$) niedrigere Rate an COPD-Exazerbationen festgestellt.

In den Studien AUGMENT, LAC-MD-32 und LAC-MD-36 wurde bei den Patienten unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine ähnliche Rate an COPD-Exazerbationen festgestellt. Es gab keine signifikanten Effekte ($p > 0,05$).

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Für die Studien ACLIFORM, AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wird kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrads festgestellt. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen

IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\leq 0,2$. Da die Zusammenfassung der Studien für den Endpunkt Exazerbationen im Studienprotokoll geplant war, wird dennoch eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

IPD-Meta-Analyse der pivotalen und Langzeitstudien

Ein Heterogenitätstest der Studien ACLIFORM, AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes wurde aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Therapiearmen zwischen den Studien nicht durchgeführt. Da die Zusammenfassung der Studien für den Endpunkt Exazerbationen im Studienprotokoll geplant war, wird dennoch eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die unbekannte Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,0645</i>
Stufe II+III ^a	393 38/163,4 0,23	0,23 [0,16; 0,33] <0,001	393 46/166,1 0,28	0,30 [0,22; 0,40] <0,001	0,76 [0,47; 1,24] 0,276
	<i>Interaktionstest:</i> ^b				<i>p=0,4805</i>
ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					-
Stufe II+III ^a	613 119/407,2 0,29	0,27 [0,22; 0,34] <0,001	508 106/316,0 0,34	0,34 [0,27; 0,43] <0,001	0,81 [0,59; 1,10] 0,173
	<i>Interaktionstest:</i> ^b				<i>p=0,4289</i>
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2) c: Ergebnisse des um den Effektmofikator COPD-Schweregrad ergänzten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) d: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 13.1.1.-13.1.3., 13.13.2); T41_GBA_1.pdf (M/40464/30, ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32: Tabelle 41.1.1.-41.1.2, 41.14.2.)</p>					

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In den Meta-Analysen der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT und der Studien ACLIFORM, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 wurde bei den Patienten der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine leicht verringerte Rate an COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Vorteil ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) ist auch in den IPD-Meta-Analysen in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind nicht gleichgerichtet. Die entsprechend der Präspezifizierung dennoch durchgeführten IPD-Meta-Analysen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Das signifikante Ergebnis der Studie ACLIFORM zeigt einen Vorteil unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol. Bei den übrigen Studien ist kein Unterschied festzustellen.

Die Analyse der Rate an COPD-Exazerbationen beruht auf kleinen Fallzahlen. Zudem sind die Ergebnisse der Einzelstudien hinsichtlich des betrachteten Endpunktes heterogen. Die genannten Aspekte führen zu einer erhöhten Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.14 COPD-Exazerbationen (EXACT) - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Exazerbationen (EXACT)

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>COPD-Exazerbationen wurden in den Studien auf zwei Arten analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • auf Basis der <i>Health care resource utilisation</i> (Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die eine Änderung der Behandlung erfordern) • auf Basis des EXACT-Fragebogens <p>EXACT ist ein validiertes Instrument zur Messung der Effektivität pharmakologischer Behandlungen auf Exazerbationen bei COPD [14, 34, 35]. Es erfasst ebenfalls die COPD-Leitsymptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf).</p> <p>Der EXACT Fragebogen besteht aus 14 Fragen, zu denen die Antworten von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in den jeweiligen Sprachen dokumentiert werden.</p> <p>Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt. Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt.</p> <p>Der EXACT-Gesamtscore wird für die analytische Bewertung der Exazerbationen verwendet. Der EXACT-Gesamtscore reicht von 0 bis 100 Punkten. Dieser ergibt sich aus der Summe der Rohwerte der 14 Fragen. Ein höherer Gesamtscore steht für eine schwerere Symptomatik der Exazerbation.</p> <p>Auf Basis des EXACT-Gesamtscores wird die Anzahl der Exazerbationen ermittelt.</p> <p>Eine COPD Exazerbation ist dabei definiert und validiert als ein Anstieg der Symptombelastung um mindestens 9 Punkte über 3 Tage bzw. mindestens 12 Punkte über zwei Tage. Dabei wird keine Unterscheidung zwischen dem Schweregrad der COPD-Exazerbation vorgenommen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen (EXACT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Studie dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die festgestellte

Heterogenität der Studien hinsichtlich dieses Endpunktes wird bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers berücksichtigt.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudie (Abschnitt I) gliedert sich in die Unterabschnitte a) und b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Es wurde kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Auf die Darstellung weiterer Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) wird deshalb verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	Rate Ratio ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^a	182 73/ 78,4 0,93	0,95 [0,73;1,24] 0,706	195 108/82,2 1,31	1,42 [1,14; 1,78] 0,002	0,67 [0,48; 0,94] 0,020
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=0,927</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	211 107/85,0 1,26	1,25 [0,99;1,58] 0,062	198 109/83,9 1,30	1,27 [1,00; 1,60] 0,049	0,99 [0,71;1,37] 0,936
<i>Interaktionstest: ^b</i>					<i>p=0,623</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
LAC-MD-36					
Stufe II+III ^a	129 ^c 165/123,3 1,34	1,30 [1,01; 1,69] 0,044	133 ^c 145/127,1 1,14	1,08 [0,83; 1,40] 0,552	1,20 [0,84; 1,73] 0,315
<i>Interaktionstest</i> ^b					<i>p=0,988</i>
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt d: Die Auswertungen basieren auf der N_{FAS} Population der LAC-MD-36</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T33_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 33.2.1., 33.2.2 und 33.14.2.; LAC-MD-31: Tabelle 33.3.1., 33.3.2. und 33.15.2.), T63_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 63.17.1. , 63.17.2. und 63.20.22)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells

Die Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen eine niedrigere bzw. relativ vergleichbare Exazerbationsrate unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die niedrigere Rate in der Studie ACLIFORM resultiert in einem signifikanten ($p \leq 0,05$) Gruppenunterschied.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt für beide Studien keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\leq 0,2$. Aufgrund der Präspezifizierung und wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	Rate Ratio ^c [95 % KI] p-Wert
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,108</i>
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	393 180/ 163,4 1,10	1,09 [0,91; 1,30] 0,364	393 217/166,1 1,31	1,33 [1,13; 1,57] 0,001	0,82 [0,64; 1,03] 0,090
Interaktionstest: ^b	<i>p=0,783</i>				
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T33_GBA_1.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 33.1.1., 33.1.2., 33.1.3., 33.13.2)</p>					

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

Die Exazerbationsrate ist unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

III. Fazit

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen heterogene Ergebnisse. Die Studie ACLIFORM demonstriert eine signifikante Überlegenheit ($p \leq 0,05$) in der gesamten Zielpopulation, die Studie AUGMENT keine relevanten Unterschiede der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol.

Die IPD-Meta-Analyse der beiden pivotalen Studien zeigt ebenfalls eine niedrigere Rate an COPD-Exazerbationen, der Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Subgruppenergebnisse hinsichtlich COPD-Schweregrad werden nicht dargestellt, da keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2) gegeben.

4.3.1.3.1.1.15 SGRQ-Responder - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Responder

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	<p>Beim SGRQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität. Ziel des standardisierten Fragebogens ist es, die körperliche Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen zu messen.</p> <p>Erstmalig beschrieben wurde der SGRQ 1991 von Jones et.al. [36]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte elektronische Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten mit Hilfe eines bereitgestellten Tablet PC zu Beginn der Studie und in Woche 4, 12 und 24 ausgefüllt und den Studienleitern online zur Verfügung gestellt. Nach ihrer Randomisierung erhielten die Patienten keine Hinweise bzgl. ihrer bei vorherigen Untersuchungen eingegebenen Daten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 50 Fragen die in drei Dimensionen gegliedert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dimension „Symptome“ beinhaltet Fragen die sich mit dem Schwere der Symptomatik befassen, z. B. Hustenfrequenz, Auswurf, Keuchen, Kurzatmigkeit und der Dauer und Frequenz von Anfällen von Atemnot und Keuchen. • Die Dimension „Aktivität“ beinhaltet Fragen zu durch Kurzatmigkeit verursachten Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten und zum Hervorrufen von Kurzatmigkeit durch das Ausüben von körperlichen Aktivitäten. • Die Dimension „Auswirkung“ umfasst eine Reihe von Fragen die mit aus der Krankheit resultierenden sozialen Aspekten und psychischen Störungen in Verbindung gebracht werden wie z. B. Erwerbstätigkeit, Kontrolle über den Gesundheitszustand, Panik, Stigmatisierung, Medikamentenbedarf und Nebenwirkungen sowie Gesundheitserwartungen und Einschränkungen im Alltagsleben. <p>Die drei Dimensionen werden separat auf eine Skala von 0 bis 100 gewertet, während die Wertung null (0) für keine Beeinträchtigung der Lebensqualität steht. Die Berechnung des SGRQ-Gesamtscores erfolgt durch die Gewichtung der einzelnen Punkte des Fragebogens. Ein höherer Score lässt auf eine schlechtere Lebensqualität schließen.</p> <p>Eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen [15].</p> <p>Entsprechend sind SGRQ-Responder als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Einheiten definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder • SGRQ-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die

statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien bzgl. der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) und b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Sowohl in den Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT als auch in der IPD-Meta-Analyse wurde kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Auf die Darstellung weiterer Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) wird deshalb verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert. In Abschnitt IV wird ergänzend eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der verwendeten Direct-Likelihood-Methode [16] dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^a	163/182 93 (58,1)	167/195 97 (58,1)	1,049 ^d [0,594; 1,853] 0,8692
<i>Interaktionstest^b:</i>			<i>p=0,9791</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III ^a	165/211 100 (61,7)	159/198 75 (48,4)	1,704 ^d [0,943; 3,080] 0,0776
<i>Interaktionstest^b:</i>			<i>p= 0,2595</i>

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^a	106/129 58 (56,3)	103/133 41 (40,2)	1,699 ^e [0,757; 3,809] 0,1985
<i>Interaktionstest^b:</i>			<i>p=0,8897</i>
<p>N_{CC}: Anzahl der Patienten mit SGRQ-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen)</p> <p>N_{FAS}: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores ≥ 4 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>e: Das Odds Ratio wurde auf Basis einer logistischen Regression durch Berücksichtigung fehlender Werte auf Basis der N_{FAS} Population der LAC-MD-36 berechnet (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T11_GBA_6.pdf (M/40464/30: Tabelle 11.2.2., 11.11.1.; LAC-31: Tabelle 11.3.2., 11.12.1.); T60_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 60.1.2., 60.4.1.)</p>			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die Einzelstudien zeigen eine ähnliche (ACLIFORM) bzw. höhere (AUGMENT und LAC-MD-36) Rate an SGRQ-Respondern für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-80 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Test auf Heterogenität der Studien:			$p=0,2441$
Stufe II+III ^a	328/ 393 193 (59,9)	326/ 393 172 (53,4)	1,338 [0,888; 2,015] 0,1639
Interaktionstest ^b :			$p=0,3979$
<p>N_{CC}: Anzahl der Patienten mit SGRQ-Wert nach 24 Wochen N_{FAS}: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.1.1)</p> <p>a: Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad c: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores ≥ 4 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios) d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T11_GBA_6.pdf (Tabelle 11.1.1, 11.1.3 und 11.10.1)</p>			

a) Ergebnisse des a priori definierten logistischen Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation eine höhere Rate an SGRQ-Respondern bei den Patienten, die mit der

Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Da kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad vorliegt, werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind homogen (Heterogenitätstest $p > 0,2$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse stellt die maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen in der gesamten Zielpopulation eine höhere Rate an SGRQ-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Subgruppenergebnisse hinsichtlich COPD-Schweregrad werden für die IPD-Meta-Analyse nicht dargestellt, da kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

Sensitivitätsanalyse

In der in Abschnitt I bis III dargestellten Primäranalyse wurde die Direct-Likelihood-Methode [16] verwendet. Diese Methode war im SAP präspezifiziert und gilt im Umgang mit fehlenden Werten als adäquate Methode (vgl. Abschnitt 4.2). Um auszuschließen, dass durch diese Wahl der Methode eine Verzerrung der Ergebnisse entstand, wurde sowohl für die einzelnen Studien wie auch für die IPD-Meta-Analyse eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die die fehlenden Werte mittels LOCF-Methode (*Last observation carried forward*) ersetzt (vgl. Tabelle 4-81). Diese Analyse wurde des Weiteren für die Kalkulation von Risk Ratios und Risk Differences genutzt. Subgruppenergebnisse hinsichtlich COPD-Schweregrad werden ebenfalls analysiert und bei Hinweisen oder Belegen dargestellt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidiniumbromid/ Formoterol	Vergleich Acclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
--------	----------------------------------	--

COPD-Stufe ^a	N Responder ^b n (%)	N Responder ^b n (%)	OR ^c [95 % KI] p-Wert	RR ^c [95 % KI] p-Wert	RD ^c [95 % KI] p-Wert	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	173 98 (56,6)	184 103 (56,0)	1,03 [0,68; 1,56] 0,899	1,01 [0,84; 1,21] 0,899	0,007 [-0,096; 0,110] 0,899	1,12 [0,72; 1,73] 0,621
Stufe II	118 65 (55,1)	127 72 (56,7)	0,94 [0,57; 1,55] 0,800	0,97 [0,78; 1,21] 0,800	-0,016 [-0,141; 0,108] 0,800	1,05 [0,62; 1,78] 0,855
Stufe III	55 33 (60,0)	57 31 (54,4)	1,26 [0,59; 2,66] 0,549	1,10 [0,80; 1,52] 0,549	0,056 [-0,127; 0,239] 0,548	1,35 [0,60; 2,99] 0,468
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	192 112 (58,3)	190 87 (45,8)	1,66 [1,11; 2,48] 0,014	1,27 [1,05; 1,55] 0,015	0,125 [0,026; 0,225] 0,013	1,62 [1,05; 2,49] 0,029
Stufe II	125 70 (56,0)	125 58 (46,4)	1,47 [0,89; 2,42] 0,130	1,21 [0,95; 1,54] 0,131	0,096 [-0,027; 0,219] 0,127	1,37 [0,80; 2,36] 0,250
Stufe III	67 42 (62,7)	65 29 (44,6)	2,09 [1,04; 4,18] 0,038	1,41 [1,01; 1,95] 0,042	0,181 [0,013; 0,348] 0,034	2,16 [1,04; 4,48] 0,039
IPD-Meta-Analyse aus ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p = 0,1073</i>
Stufe II+III	365 210 (57,5)	374 190 (50,8)	1,31 [0,98; 1,75] 0,067	1,13 [0,99; 1,29] 0,067	0,067 [-0,004; 0,14] 0,066	1,34 [0,99; 1,82] 0,059
Stufe II	243 135 (55,6)	252 130 (51,6)	1,17 [0,82; 1,67] 0,376	1,08 [0,91; 1,27] 0,376	0,040 [-0,048; 0,13] 0,376	1,20 [0,83; 1,75] 0,333
Stufe III	122 75 (61,5)	122 60 (49,2)	1,65 [0,99; 2,74] 0,054	1,25 [0,99; 1,57] 0,056	0,123 [-0,001; 0,25] 0,052	1,71 [1,00; 2,92] 0,049
<p>N = Anzahl der Patienten, bei denen mindestens ein SGRQ-Wert ermittelt wurde</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>b: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores ≥ 4 (fehlende Werte zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)</p> <p>c: Odds Ratio, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel</p> <p>d: Odds Ratio ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Hinweis: Es wurden keine Interaktionswerte berechnet, da nicht diese sondern die Effektmaße (OR, RR, RD) im Fokus der Sensitivitätsanalyse standen.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen</p>						

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol			
			OR ^c [95 % KI] p-Wert	RR ^c [95 % KI] p-Wert	RD ^c [95 % KI] p-Wert	OR ^d [95 % KI] p-Wert
COPD- Stufe ^a	N Responder ^b n (%)	N Responder ^b n (%)				
T11_GBA_8.pdf (bzgl. Fußnote b und c) (M/40464/30: Tabelle 11.4., 11.5., 11.6.; LAC-MD-31: 11.7., 11.8., 11.9.; M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 11.1., 11.2., 11.3.); T11_GBA_10.pdf (bzgl. Fußnote b und d); (M/40464/30: Tabelle 11.4.2., 11.5.2., 11.6.2.; LAC-MD-31: Tabelle 11.7.2., 11.8.2., 11.9.2.; ; M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 11.1.2., 11.2.2.)						

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

Die Einzelstudien ACLIFORM bzw. AUGMENT und die IPD-Meta-Analyse zeigen eine vergleichbare bzw. höhere Rate an SGRQ-Respondern für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Der Effekt ist in der Studie AUGMENT signifikant ($p \leq 0,05$). Die IPD-Meta-Analyse wird trotz der festgestellten Heterogenität ($p \leq 0,2$) zur Gewährleistung der Transparenz dargestellt.

In der Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt sich bei Patienten der Stufe II eine geringere Rate an SGRQ-Respondern für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Bei Patienten der Stufe III zeigt sich hingegen eine höhere Rate an SGRQ-Respondern für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. In beiden Gruppen ist der Effekt nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt sich in beiden Patientengruppen eine höhere Rate an SGRQ-Respondern für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Bei den Patienten der Stufe III ist der Effekt signifikant ($p > 0,05$). Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen eine ähnliche Richtung.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Ergebnisse robust hinsichtlich der gewählten Methode sind. Eine Verzerrung zum Vorteil von Acridiniumbromid/Formoterol durch die Direct-Likelihood-Methode ist daher auszuschließen.

4.3.1.3.1.1.16 SGRQ-Gesamtscore - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	<p>Beim SGRQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität. Ziel des standardisierten Fragebogens ist es, die körperliche Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen zu messen.</p> <p>Erstmalig beschrieben wurde der SGRQ 1991 von Jones et.al. [36]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte elektronische Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten mit Hilfe eines bereitgestellten Tablet PC zu Beginn der Studie und in Woche 4, 12 und 24 ausgefüllt und den Studienleitern online zur Verfügung gestellt. Nach ihrer Randomisierung erhielten die Patienten keine Hinweise bzgl. ihrer bei vorherigen Untersuchungen eingegeben Daten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 50 Fragen die in drei Dimensionen gegliedert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dimension „Symptome“ beinhaltet Fragen die sich mit dem Schwere der Symptomatik befassen, z. B. Hustenfrequenz, Auswurf, Keuchen, Kurzatmigkeit und der Dauer und Frequenz von Anfällen von Atemnot und Keuchen. • Die Dimension „Aktivität“ beinhaltet Fragen zu durch Kurzatmigkeit verursachten Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten und zum Hervorrufen von Kurzatmigkeit durch das Ausüben von körperlichen Aktivitäten. • Die Dimension „Auswirkung“ umfasst eine Reihe von Fragen die mit aus der Krankheit resultierenden sozialen Aspekten und psychischen Störungen in Verbindung gebracht werden wie z. B. Erwerbstätigkeit, Kontrolle über den Gesundheitszustand, Panik, Stigmatisierung, Medikamentenbedarf und Nebenwirkungen sowie Gesundheitserwartungen und Einschränkungen im Alltagsleben. <p>Die drei Dimensionen werden separat auf eine Skala von 0 bis 100 gewertet, während die Wertung null (0) für keine Beeinträchtigung der Lebensqualität steht. Die Berechnung des SGRQ-Gesamtscores erfolgt durch die Gewichtung der einzelnen Punkte des Fragebogens. Ein höherer Score lässt auf eine schlechtere Lebensqualität schließen.</p> <p>Eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen [15].</p> <p>Entsprechend sind SGRQ-Responder als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Einheiten definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder • SGRQ-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
LAC-MD-36	<p>Beim SGRQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität. Ziel des standardisierten Fragebogens ist es, die körperliche Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen zu messen.</p> <p>Erstmalig beschrieben wurde der SGRQ 1991 von Jones et.al. [36]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte elektronische Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten mit Hilfe eines bereitgestellten Tablet PC in Studienwoche 14 und 28 (=Behandlungswoche 38 und 52) ausgefüllt und den Studienleitern online zur Verfügung gestellt. Nach ihrer Randomisierung erhielten die Patienten keine Hinweise bzgl. ihrer bei vorherigen Untersuchungen eingegeben Daten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 50 Fragen die in drei Dimensionen gegliedert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dimension „Symptome“ beinhaltet Fragen die sich mit dem Schwere der Symptomatik befassen, z. B. Hustenfrequenz, Auswurf, Keuchen, Kurzatmigkeit und der Dauer und Frequenz von Anfällen von Atemnot und Keuchen. • Die Dimension „Aktivität“ beinhaltet Fragen zu durch Kurzatmigkeit verursachten Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten und zum Hervorrufen von Kurzatmigkeit durch das Ausüben von körperlichen Aktivitäten. • Die Dimension „Auswirkung“ umfasst eine Reihe von Fragen die mit aus der Krankheit resultierenden sozialen Aspekten und psychischen Störungen in Verbindung gebracht werden wie z. B. Erwerbstätigkeit, Kontrolle über den Gesundheitszustand, Panik, Stigmatisierung, Medikamentenbedarf und Nebenwirkungen sowie Gesundheitserwartungen und Einschränkungen im Alltagsleben. <p>Die drei Dimensionen werden separat auf eine Skala von 0 bis 100 gewertet, während die Wertung null (0) für keine Beeinträchtigung der Lebensqualität steht. Die Berechnung des SGRQ-Gesamtscores erfolgt durch die Gewichtung der einzelnen Punkte des Fragebogens. Ein höherer Score lässt auf eine schlechtere Lebensqualität schließen.</p> <p>Eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen [15].</p> <p>Entsprechend sind SGRQ-Responder als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Einheiten definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder • SGRQ-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (LAC-30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die

statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien bzgl. der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) und b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Sowohl in den Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT als auch in der IPD-Meta-Analyse wurde kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Auf die Darstellung weiterer Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) wird deshalb verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Ergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^a	43,57 (1,33) [178] 35,89 (1,38) [163]	-8,404 [182] [-10,35; -6,46] <0,0001	44,42 (1,31) [195] 37,02 (1,38) [167]	-7,522 [195] [-9,41; -5,63] <0,0001	-0,882 [-3,56; 1,80] 0,5186
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p=0,6683</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^a	47,13 (1,19) [208] 39,53 (1,34) [165]	-7,480 [211] [-9,32; -5,64] <0,0001	45,08 (1,31) [193] 39,86 (1,43) [159]	-4,544 [198] [-6,41; -2,67] <0,0001	-2,936 [-5,56; -0,32] 0,0281
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p=0,2383</i>
LAC-MD-36					
Stufe II+III ^a	48,82 (1,52) [125] 43,03 (1,64) [106]	-4,672 [129] ^d [-6,87; -2,48] <0,0001	44,65 (1,59) [132] 39,03 (1,92) [103]	-4,376 [133] ^d [-6,54; -2,21] <0,0001	-0,297 [-3,38; 2,79] 0,8502
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p=0,2980</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
<p>N: Anzahl der Patienten mit SGRQ-Wert zum Beobachtungszeitpunkt N_{FAS}: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1 und 28.9.1) a: Ergebnisse des a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2) d : Die Veränderung zu Baseline wurde ermittelt auf Basis der LAC-MD-36 N_{FAS} Population (nur Patienten die in die Verlängerungsstudie überführt wurden). Datenquelle: Zusatzauswertungen; T17_GBA_3.pdf (M/40464/30: Tabelle 17.2.1., 17.2.3. und 17.12.2.; LAC-31: Tabelle 17.3.1., 17.3.3. und 17.13.2.); T17_GBA_4.pdf (LAC-MD-36: 17.14.1., 17.14.3., 17.17.2.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen eine stärkere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores in der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Der Gruppenunterschied ist in der Studie AUGMENT signifikant (LS-Mean: -2,936 (95 %-KI: [-5,56; -0,32]); $p = 0,028$).

Die Einzelstudie LAC-MD-36 zeigt eine vergleichbare Reduktion des SGRQ-Gesamtscores unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol; dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebniss der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p -Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-86 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,3022</i>
Stufe II+III ^a	45,49 (0,89) [386] 37,72 (0,97) [328]	-7,699 [393] [-9,03;-6,37] <0,0001	44,75 (0,93) [388] 38,40 (1,00) [326]	-5,804 [393] [-7,12; -4,48] <0,0001	-1,895 [-3,77; -0,02] 0,0475
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p=0,2080</i>
<p>N: Anzahl der Patienten zum Beobachtungszeitpunkt N_{FAS}: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.1.1 und 28.9.1) a: Ergebnisse des a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktionstest bzgl. COPD-Schweregrad c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2) Hinweis: Ergebnisse beruhen auf dem a priori definierten und aufgrund von Konvergenzproblemen angepassten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2). Datenquelle: Zusatzauswertungen; T17_GBA_3b.pdf (Tabelle 17.1.1., 17.1.3., 17.1.4. und 17.11.2.)</p>					

a) Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt in der gesamten Zielpopulation eine signifikant stärkere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die mit Formoterol behandelt wurden (LS-Mean: -1,895 (95 %-KI: [-3,77; -0,02]); $p = 0,048$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Da kein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich COPD-Schweregrad vorliegt, werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

III. Fazit

Die Effekte der Einzelstudien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes sind homogen (Heterogenitätstest $p > 0,2$). Die somit zulässige statistische Zusammenfassung der Studien wird mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse stellt die maßgebliche Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zeigen in der gesamten Zielpopulation eine signifikant stärkere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol (LS-Mean: -1,895 (95 %-KI: [-3,77; -0,02]); $p = 0,048$).

Subgruppenergebnisse hinsichtlich COPD-Schweregrad werden für die IPD-Meta-Analyse nicht dargestellt, da kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.17 EQ-5D – Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	<p>Der EQ-5D Fragebogen ist ein dreistufiges, fünfdimensionales, standardisiertes und validiertes Instrument, das es ermöglicht gesundheitliche Outcomes und ein breites Spektrum des Gesundheitszustands zu erfassen. Der EQ-5D wird in der vorliegenden Studie als generischer Fragebogen in Ergänzung zum krankheitsspezifischen SGRQ eingesetzt.</p> <p>In der Studie ist eine validierte Version des Fragebogens in den jeweiligen Sprachen verwendet worden. Die Angaben des Patienten wurden mit Hilfe eines Tablet PC erfasst und nach jeder Sitzung an das CRF Health übertragen.</p> <p>Der EQ-5D wurde zu Beginn der Studie und in Woche 4, 12 und 24 erhoben.</p> <p>Es wurden zwei Parameter ermittelt und ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der <i>Weighted Healthy Index Score</i> (Indexwert) beinhaltet fünf Gesundheitsdimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, übliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden, Angstzustände/Depressionen). Dabei besteht jede der Dimension aus drei Problemebenen (keine Probleme, wenige/moderate Probleme, extreme Probleme). Die Patienten beschreiben ihren Gesundheitsstatus indem Sie in jeder der fünf Dimensionen die am ehesten zutreffende Aussage wählen, wobei sie für jede Dimension nur eine Antwort geben sollten. Der gewichtete Indexwert wurde mittels der UK- Populationsgewichte berechnet. Ausgewertet wurde die Veränderung des EQ-5D- Indexwertes vom Baseline-Wert zu den Wochen 4,12 und 24. Dargestellt wird in den Tabellen nur die Veränderung zu Woche 24, weitere Ergebnisse sind Modul 5 zu entnehmen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. Eine Veränderung um 6% - 8% zum Ausgangswert gilt als klinisch relevant [37, 38]. • Die <i>Visual Analog Scale (VAS)</i> (auch Thermometerskala genannt) ist eine vertikal eingeteilte (0 bis 100), 20cm hohe Skala die verwendet wird um die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands der Patienten zu darzustellen. Dabei wird eine Linie von dem mit „Ihr heutiger Gesundheitszustand“ markierten Kästchen zum entsprechenden Punkt auf dem EQ VAS gezogen. Das obere Ende des VAS (100) steht dabei für den besten denkbaren Gesundheitszustand und das untere Ende (0) für den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand. Ausgewertet wurde die Veränderung des VAS-Wertes vom Baseline-Wert zu den Wochen 4,12 und 24. Dargestellt wird in den Tabellen nur die Veränderung zu Woche 24, weitere Ergebnisse sind Modul 5 zu entnehmen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. Eine Veränderung um 6% - 8% zum Ausgangswert gilt als klinisch relevant [37, 38].

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie ACLIFORM als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studie ACLIFORM als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Studie dargestellt. Da der Endpunkt EQ-5D lediglich in einer Studie erhoben wurde, ist die Durchführung einer Meta-Analyse (Abschnitt II) nicht möglich.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudie (Abschnitt I) gliedert sich in die Unterabschnitte a) und b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Es wurde kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder

Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Auf die Darstellung weiterer Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalysen) wird deshalb verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe	EQ-5D _{Baseline} (SE) [N] EQ-5D _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	EQ-5D _{Baseline} (SE) [N] EQ-5D _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Weighted Healthy Index Score					
Stufe II+III ^a	0,782 (0,015) [176] 0,844 (0,013) [161]	0,063 [182] [0,04;0,09] <0,0001	0,771 (0,016) [195] 0,821 (0,014) [165]	0,050 [195] [0,03; 0,07] <0,0001	0,012 [-0,02; 0,05] 0,4681
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p=0,4157</i>
Visual Analog Scale (VAS)					
Stufe II+III ^a	65,591 (1,270) [176] 69,963 (1,277) [161]	4,918 [182] [2,86; 6,98] <0,0001	65,595 (1,128) [195] 69,739 (1,299) [165]	4,317 [195] [2,33;6,31] <0,0001	0,601 [-2,23; 3,43] 0,6772
<i>Interaktionstest:</i> ^b					<i>p=0,9856</i>
N = Anzahl der Patienten mit einem E-RS-Wert zu Studienbeginn N _{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.5.1) a: Ergebnisse des a priori definierten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) (vgl. Abschnitt 4.2) b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2) c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N _{FAS} -Population (vgl. Abschnitt 4.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T15_GBA_1.pdf (Tabelle15.1.1.1.,15.1.1.3., 15.1.10.2., 15.2.1.1., 15.2.1.3., 15.2.10.2.)					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse des a priori definierten Regressionsmodells

Die Ergebnisse der Studie ACLIFORM zeigen in der gesamten Zielpopulation in beiden erhobenen Parametern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol eine geringfügige Verbesserungen (*Weighted Healthy Index Score* und *Visual Analog Scale*) im Vergleich zu Formoterol. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt für die Studie ACLIFORM keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Meta-Analyse

Der Endpunkt EQ-5D wurde lediglich in der Studie ACLIFORM erhoben. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

III. Fazit

Der nur in der Studie ACLIFORM ermittelte EQ-5D zeigt keinen signifikanten Vorteil der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol.

Subgruppenergebnisse hinsichtlich COPD-Schweregrad werden nicht dargestellt, da kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation festgestellt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.1.18 Unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation).
und	Von dem Moment an in dem der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat wurden die UE's protokolliert. Dabei müssen diese nicht zwangsläufig im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen.
AUGMENT (LAC-MD-31)	Alle unerwünschten Ereignisse die die Definitionskriterien erfüllten wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im eCRF protokolliert. Die Dokumentation der Ereignisse begann mit der Abgabe der Einverständniserklärung und endete 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.
und	Im Dossier wird der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wie folgt dargestellt:
LAC-MD-36	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
und	
LAC-MD-32	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der

Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die festgestellte Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes wird bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers berücksichtigt.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) und b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Sowohl in den Einzelstudien als auch in der IPD-Meta-Analyse konnte kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinreichend des COPD-Schweregrades festgestellt werden. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird deshalb verzichtet.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto-OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30))						
Stufe II+III	182 88 (48,4)	195 106 (54,4)	0,79 [0,52; 1,18] 0,244	0,79 [0,53; 1,18] 0,244	0,89 [0,73; 1,08] 0,246	-0,060 [-0,161; 0,041] 0,243
<i>Interaktionstest:</i> ^b			$p=0,4804$			
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 132 (62,6)	198 106 (53,5)	1,45 [0,98; 2,15] 0,065	1,45 [0,98; 2,14] 0,065	1,17 [0,99; 1,38] 0,067	0,090 [-0,005; 0,186] 0,064
<i>Interaktionstest:</i> ^b			$p=0,6904$			
LAC-MD-36						
Stufe II+III	211 147 (69,7)	198 130 (65,7)	1,20 [0,79; 1,82] 0,386	1,20 [0,79; 1,82] 0,386	1,06 [0,93; 1,21] 0,387	0,040 [-0,051; 0,131] 0,386
<i>Interaktionstest:</i> ^b			$p=0,5146$			

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto-OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
LAC-MD-32						
Stufe II+III	210 149 (67,7)	115 76 (66,1)	1,08 [0,67; 1,74] 0,761	1,08 [0,67; 1,74] 0,762	1,02 [0,87; 1,20] 0,763	0,016 [-0,090; 0,123] 0,762
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,5847</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T35_GBA_3.pdf (M/40464/30: Tabelle 35.1.2.1. und 35.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 35.1.3.1. und 35.4.3.1.); T53_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 42.1.2.1. und Tabelle 42.4.2.1.; LAC-MD-36: Tabelle 42.1.3.1. und Tabelle 42.4.3.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM ist der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Unterschied ist nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

In den Studien AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol leicht höher. Dieser Effekt ist in keiner der Studien signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt in keiner der Studien einen Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinreichend der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert unter 0,2. Aufgrund der Präspezifizierung wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto-OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD- Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
M/40464/30+LAC-MD-31						
<i>Test auf Heterogenität:</i>			<i>p=0,0336</i>			
Stufe II+III	393 220 (56,0)	393 212 (53,9)	1,09 [0,82; 1,44] 0,566	1,09 [0,82; 1,44] 0,567	1,04 [0,91; 1,18] 0,566	0,020 [-0,049; 0,090] 0,566
<i>Interaktionstest: ^b</i>			<i>p=0,5199</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T35_GBA_3.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 35.1.1.1. und 35.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol ist in der IPD-Meta-Analyse geringfügig höher. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

III. Fazit

Die dargestellten Ergebnisse zur Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zeigen keinen Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol und Formoterol.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.19 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinisches Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation).</p> <p>Von dem Moment an in dem der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat wurden die UE's protokolliert. Dabei müssen diese nicht zwangsläufig im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endet mit dem Tod des Patienten • Bedroht das Leben des Patienten • Erfordert oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt des Patienten • Führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung • Eine angeborene Anomalie, ein Geburtsfehler oder ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht um o.g. Ereignisse zu vermeiden <p>Lebensbedrohlich meint in diesem Kontext, dass das Leben des Patienten durch das Auftreten des Ereignisses akut bedroht war. Es bedeutet nicht, dass das Ereignis eventuell den Tod des Patienten hätte hervorrufen können wenn es stärker aufgetreten wäre oder länger angehalten hätte.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse die die Definitionskriterien erfüllten wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im eCRF protokolliert. Ereignisse, die die Bedingungen für ein SUE erfüllten wurden zusätzlich in einem speziellen SUE-Datenblatt dokumentiert. Die Dokumentation der Ereignisse begann mit der Abgabe der Einverständniserklärung und endete 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Im Dossier wird der Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der

Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Die festgestellte Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes wird bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers berücksichtigt.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) und b).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Sowohl in den Einzelstudien ACLIFORM und LAC-MD-32 als auch in der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien konnte kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt werden. Für die Einzelstudien AUGMENT und LAC-MD-36 wurde ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Interaktion festgestellt. Subgruppenanalysen werden demnach für die Einzelstudien AUGMENT und LAC-MD-36, jedoch nicht für die Einzelstudien ACLIFORM und LAC-MD-32 und IPD-Meta-Analyse dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD- Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	182 9 (4,9)	195 10 (5,1)	0,96 [0,38; 2,42] 0,935	0,96 [0,38; 2,42] 0,935	0,96 [0,40; 2,32] 0,935	-0,002 [-0,046; 0,042] 0,935
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,4479</i>			
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 12 (5,7)	198 4 (2,0)	2,92 [0,93; 9,22] 0,067	2,65 [0,97; 7,19] 0,056	2,82 [0,92; 8,58] 0,069	0,037 [-0,000; 0,074] 0,051
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,1638</i>			

Studie	Acclidinium- bromid/ Formoterol		Vergleich Acclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD- Stufe ^a						
Stufe II	137 10 (7,3)	130 2 (1,5)	5,04 [1,08; 23,46] 0,039	3,81 [1,20; 12,10] 0,023	4,74 [1,06; 21,24] 0,042	0,058 [0,009; 0,106] 0,020
Stufe III	74 2 (2,7)	68 2 (2,9)	0,92 [0,13; 6,69] 0,932	0,92 [0,13; 6,66] 0,932	0,92 [0,13; 6,34] 0,932	-0,002 [-0,057; 0,052] 0,932
LAC-MD-36						
Stufe II+III	211 17 (8,1)	198 12 (6,1)	1,36 [0,63; 2,92] 0,433	1,35 [0,64; 2,88] 0,432	1,33 [0,65; 2,71] 0,434	0,020 [-0,030; 0,069] 0,430
<i>Interaktionstest:^b</i>			<i>p=0,1329</i>			
Stufe II	137 15 (10,9)	130 8 (6,2)	1,88 [0,77; 4,58] 0,168	1,83 [0,78; 4,31] 0,164	1,78 [0,78; 4,06] 0,170	0,048 [-0,019; 0,115] 0,158
Stufe III	74 2 (2,7)	68 4 (5,9)	0,44 [0,08; 2,51] 0,358	0,46 [0,09; 2,34] 0,348	0,46 [0,09; 2,43] 0,360	-0,032 [-0,099; 0,035] 0,352
LAC-MD-32						
Stufe II+III	220 23 (10,5)	115 13 (11,3)	0,92 [0,45; 1,88] 0,812	0,92 [0,44; 1,89] 0,812	0,92 [0,49; 1,76] 0,811	-0,008 [-0,079; 0,062] 0,813
<i>Interaktionstest:^b</i>			<i>p=0,9028</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 36.1.1.2.1., 36.1.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 36.1.1.3.1., 36.1.4.3.1.) T52_GBA_4.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 41.1.1.2.1., 41.1.4.2.1.; LAC-MD-36: Tabelle 41.1.1.3.1., 41.1.4.3.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In den Studien ACLIFORM und LAC-MD-32 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol vergleichbar. Alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

In der Studie AUGMENT ist der Anteil der Patienten der gesamten Zielpopulation mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

Dieser Befund wird in der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 fortgeführt, allerdings verkleinert sich die Differenz zwischen den Armen und alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt in den Studien AUGMENT und LAC-MD-36 einen Hinweis ($p=0,164$ bzw. $p=0,133$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. In den Studien ACLIFORM und LAC-MD-32 ergibt sich weder ein Hinweis ($p \leq 0,2$) noch ein Beleg ($p \leq 0,05$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des Schweregrades.

c) Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. COPD-Schweregrad

In der Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol in Stufe II signifikant ($p \leq 0,05$) höher als unter der Monotherapie Formoterol. Bei Patienten der Stufe III ist der Anteil in beiden Therapiearmen vergleichbar ($p > 0,05$).

In der Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-36 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol in Stufe II geringfügig höher und in Stufe III geringfügig niedriger. Der Effekt ist jedoch in beiden Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\leq 0,2$. Aufgrund der Präspezifizierung und der geringen Anzahl von Ereignissen wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-

Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD- Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität</i>			<i>p=0,1339</i>			
Stufe II+III	393 21 (5,3)	393 14 (3,6)	1,53 [0,77; 3,05] 0,229	1,52 [0,77; 2,99] 0,226	1,50 [0,77; 2,91] 0,230	0,018 [-0,011; 0,047] 0,226
<i>Interaktionstest: ^b</i>			<i>p=0,8396</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (Tabelle 36.1.1.1.1., 36.1.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der gesamten Zielpopulation ist unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol leicht höher. Dieser Effekt ist nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

III. Fazit

Die Analyse der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in allen Studien relativ klein. Der in der AUGMENT Studie beobachtete Unterschied zwischen Acridiniumbromid/Formoterol und Formoterol in der COPD-Schweregrad II hat sich weder in

der ACLIFORM noch in der Langzeitsicherheitsstudie LAC-MD-32 bestätigt, sodass von einem Zufallsbefund ausgegangen wird. Somit wird aus den Ergebnissen zur Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keinen Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol und Formoterol abgeleitet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.20 Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30), AUGMENT (LAC-MD-31), LAC-MD-36, LAC-MD-32	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang zur erhaltenen Behandlung bestand. Ein Kausalzusammenhang wurde vom Prüfarzt dann hergestellt, wenn ein begründeter oder starker zeitlicher Zusammenhang hergestellt werden konnte und wenn es unwahrscheinlich erschien, dass das Ereignis mit anderen Medikamenten, Erkrankungen oder anderen Faktoren in Verbindung steht. Im Dossier wird der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ wie folgt dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Therapieabbrüchen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden alle relevanten Ergebnisse entsprechend des im Methodikteil (Abschnitt 4.2.5.2) erläuterten Entscheidungsbaumes gezeigt. Ergebnisse, die aufgrund des Entscheidungsbaumes nicht dargestellt werden, befinden sich in Modul 5.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT dargestellt.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (I) und der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien (II) gliedern sich jeweils in die Unterabschnitte a) - c).

In Unterabschnitt a) werden die Ergebnisse für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) dargestellt. Dazu werden zum einen Häufigkeiten von Therapieabbrüchen und zum anderen die Art des unerwünschten Ereignisses, dass den Therapieabbruch auslöste, dargestellt.

In Unterabschnitt b) wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Der COPD-Schweregrad ist Grundlage zur Herleitung der durch den G-BA definierten zVT und wird daher bereits in diesem Abschnitt diskutiert. Die übrigen Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Für die Studien AUGMENT und LAC-MD-36 wird jeweils ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien ACLIFORM und LAC-MD-32 sowie die IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien wird hingegen kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation festgestellt.

In Unterabschnitt c) werden die Subgruppenergebnisse (Patienten mit COPD-Schweregrad II bzw. III) für die Studien AUGMENT und LAC-MD-36 dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	182 4 (2,2)	195 5 (2,6)	0,85 [0,23; 3,23] 0,816	0,85 [0,23; 3,21] 0,816	0,86 [0,23; 3,14] 0,816	-0,004 [-0,034; 0,027] 0,815
<i>Interaktionstest:</i> ^b			$p=0,3296$			
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 13 (6,2)	198 6 (3,0)	2,10 [0,78; 5,64] 0,141	2,02 [0,81; 5,08] 0,133	2,03 [0,79; 5,25] 0,142	0,031 [-0,009; 0,072] 0,128
<i>Interaktionstest:</i> ^b			$p=0,1265$			
Stufe II	137 9 (6,6)	130 2 (1,5)	4,50 [0,95; 21,24] 0,057	3,56 [1,07; 11,87] 0,039	4,27 [0,94; 19,39] 0,060	0,050 [0,004; 0,097] 0,034
Stufe III	74	68	0,91 [0,22; 3,81]	0,91 [0,22; 3,80]	0,92 [0,24; 3,53]	-0,005 [-0,081; 0,071]

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
	4 (5,4)	4 (5,9)	0,902	0,902	0,902	0,902
LAC-MD-36						
Stufe II+III	211 15 (7,1)	198 8 (4,0)	1,82 [0,75; 4,39] 0,184	1,78 [0,77; 4,13] 0,179	1,76 [0,76; 4,06] 0,185	0,031 [-0,014; 0,075] 0,174
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,0794</i>			
Stufe II	137 11 (8,0)	130 3 (2,3)	3,70 [1,01; 13,56] 0,049	3,15 [1,08; 9,22] 0,036	3,48 [0,99; 12,19] 0,051	0,057 [0,005; 0,110] 0,032
Stufe III	74 4 (5,4)	68 5 (7,4)	0,72 [0,19; 2,80] 0,635	0,72 [0,19; 2,78] 0,635	0,74 [0,21; 2,63] 0,636	-0,019 [-0,100; 0,061] 0,636
LAC-MD-32						
Stufe II+III	220 14 (6,4)	115 6 (5,2)	1,23 [0,46; 3,30] 0,675	1,23 [0,47; 3,17] 0,675	1,22 [0,48; 3,09] 0,675	0,011 [-,040; 0,063] 0,665
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,5915</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 36.2.1.2.1., 36.2.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 36.2.1.3.1., 36.2.4.3.1.); T52_GBA_4.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 41.2.1.2.1., 41.2.4.2.1.; LAC-MD-36: Tabelle 41.2.1.3.1., 41.2.4.3.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

In der Studie ACLIFORM ist der Anteil von Therapieabbrüchen in der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol leicht geringer. Dieser Effekt ist nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

In den Studien AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 ist der Anteil von Therapieabbrüchen in der gesamten Zielpopulation unter der Wirkstoffkombination

Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Effekt ist in keiner der Studien signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Für die Studien AUGMENT und LAC-MD-36 wird ein Hinweis ($p=0,127$) bzw. ein Beleg ($p=0,0792$) auf Effektmodifikation hinsichtlich des COPD-Schweregrades festgestellt. Für die Studien ACLIFORM und LAC-MD-32 wird hingegen kein Hinweis ($p\leq 0,2$) oder Beleg ($p\leq 0,05$) für Effektmodifikation festgestellt ($p>0,2$).

c) Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. COPD-Schweregrad

In der Subgruppenanalysen der Studien AUGMENT und LAC-MD-36 ist der Anteil der Therapieabbrüche unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol in Stufe II höher und in Stufe III geringer. Die höhere Therapieabbruchrate bei Patienten der Stufe II ist in der Studie AUGMENT nur bzgl. des Peto-OR und in der Studie LAC-MD-36 bis auf den Risk Ratio bzgl. aller Effektmaße signifikant ($p\leq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD- Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>			<i>p=0,2819</i>			
Stufe II+III	393 17 (4,3)	393 11 (2,8)	1,57 [0,73; 3,40] 0,252	1,56 [0,73; 3,31] 0,249	1,55 [0,73; 3,26] 0,252	0,015 [-0,011; 0,041] 0,248
<i>Interaktionstest:</i> ^b			<i>p=0,5774</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (Tabelle 36.2.1.1.1. und 36.2.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Patienten in Stufe II+III

Der Anteil der Therapieabbrüche ist unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

III. Fazit

Die dargestellten Ergebnisse zeigen in einer Studie einen geringeren und in drei Studien einen höheren Anteil an Therapieabbrüchen unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,5$).

Hinsichtlich des Schweregrades ergab sich für die Studien AUGMENT und deren Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Die Subgruppenergebnisse zeigen dabei für die Patienten mit COPD Stufe II einen höheren Anteil

an Therapieabbrüchen unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol, der signifikant ist ($p \leq 0,05$). Allerdings handelt es sich bei der LAC-MD-36 um eine Verlängerungsstudie der AUGMENT Studie und daher nicht um zwei voneinander unabhängige Studien. Die Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beruht auf kleinen Fallzahlen. Für die beiden anderen Studien (ACLIFORM und LAC-MD-32) sowie die IPD-Meta-Analyse, die eine höhere Evidenzstufe aufweist als die Einzelstudien, wird kein Nachteil für die Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol und auch keine Effektmodifikation festgestellt.

Somit wird aus den Ergebnissen der Subgruppenauswertung zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol und Formoterol abgeleitet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben

4.3.1.3.1.1.21 Mortalität - Fragestellung 1

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30), AUGMENT (LAC-MD-31), LAC-MD-36, LAC-MD-32	Der Endpunkt Mortalität ist definiert als Anzahl von Todesfällen jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie oder 30 Tage nach Gabe der letzten Medikation auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst. Patienten, die im Rahmen einer COPD-Exazerbation verstarben, wurden, wie a priori definiert, hier nicht mitgezählt. Dies betraf einen Patienten im Formoterol-Arm der LAC-MD-32.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, das der Studie LAC-MD-36 hingegen als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene der Studie LAC-MD-36.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^c			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^b	N n (%) ^b				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	182 0 (0,0)	195 1 (0,5)	0,00	0,14 [0,00; 7,31] 0,334	0,00	-0,005 [-0,015; 0,005] 0,316
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	211 1 (0,5)	198 0 (0,0)	0,00	6,95 [0,14; 350,8] 0,333	0,00	0,005 [-0,005; 0,014] 0,316
LAC-MD-36						
Stufe II+III	211 1(0,5)	198 0 (0,0)	-	6,95 [0,14; 350,8] 0,333	-	0,005 [-0,005; 0,014] 0,316
LAC-MD-32						
Stufe II+III	220 2(0,9)	115 0 (0,0)	-	4,61 [0,25; 85,68] 0,306	-	0,009 [-0,003; 0,022] 0,155
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Todesfälle						
c: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen;						
T36_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 36.3.1.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 36.3.1.3.1.)						
T52_GBA_4.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 41.3.1.2.1.; LAC-MD-36: Tabelle 41.3.1.3.1.)						

In der hier dargestellten bewertungsrelevanten Patientenpopulation (Patienten der COPD-Stufe II oder III ohne ICS-Gebrauch) wurden insgesamt 4 Todesfälle beobachtet. Bei dem für die Studie LAC-MD-36 dokumentierten Todesfall handelt es sich um den gleichen Todesfall, der bereits in der Lead-in-Studie AUGMENT aufgetreten ist. Die Todesfälle der Patienten der COPD-Stufe II oder III mit ICS-Gebrauch sowie der gesamten Studienpopulation sind in Modul 5 zu finden.

Bei dem in der Studie ACLIFORM in der Behandlungsgruppe Acridiniumbromid/Formoterol aufgetretenen Todesfall wurde als Todesursache Herzversagen festgestellt.

Bei dem in der Studie AUGMENT in der Behandlungsgruppe Formoterol aufgetretenen Todesfall ist die Todesursache ungeklärt.

Bei den zwei in der Studie LAC-MD-32 in der Behandlungsgruppe Acridiniumbromid/Formoterol aufgetretenen Todesfällen handelt es sich in einem Fall um einen Suizid und im

anderen Fall um eine ungeklärte Todesursache. Weiterhin trat in der LAC-MD-32 ein Todesfall in der Formoterol-Gruppe auf. Dieser wird jedoch hier nicht dargestellt, da der Patient in Folge einer COPD-Exazerbation verstarb und nicht im Rahmen der allgemeinen Erhebung der Sicherheitsendpunkte gezählt wird.

Zusammenfassend traten unter der Behandlung mit der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid/Formoterol drei und unter der Behandlung mit Formoterol ein Todesfall auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes lieferte einen Hinweis auf Heterogenität. Dieser ist bei der Interpretation der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD- Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität</i>			<i>p=0,1707</i>			
Stufe II+III	393 1 (0,3)	393 1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,04] 1,00	1,00 [0,06; 16,02] 1,00	1,00 [0,06; 15,93] 1,00	0,000 [-0,007; 0,007] 1,00
<i>Interaktionstest: ^b</i>			-			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; konnte aufgrund der kleinen Fallzahl nicht ermittelt werden						
c: Todesfälle						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (Tabelle 36.3.1.1.1. und 36.3.4.1.1.)						

Die IPD-Meta-Analyse bestätigt das Ergebnis der Einzelstudien, wonach kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität festzustellen ist.

4.3.1.3.1.2 Fragestellung 2

4.3.1.3.1.2.1 TDI-Responder – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Responder

Studie	Operationalisierung
<p>ACLIFORM (M/40464/30)</p> <p>und</p> <p>AUGMENT (LAC-MD-31)</p>	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Studie. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wird jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Die Erhebung des BDI findet zur Baseline, die Ermittlung des TDI fand in Woche 4, 12, 24 statt.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [33].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes TDI-Responder erfolgt mittels eines logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2).</p>
LAC-MD-36	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Lead-In Studie AUGMENT. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wird jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Als BDI wird der zur Baseline der Lead-in-Studie AUGMENT ermittelte Wert verwendet. Die Ermittlung des TDI findet in Studienwoche 7, 14, 21 und 28 statt. Dies entspricht der Behandlungswoche 31, 38, 45 und 52.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [33].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p>

<ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore separat dargestellt. Die Auswertung des Endpunktes TDI-Responder erfolgt mittels eines logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).
--

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	<i>N</i> Responder n (%) ^a	<i>N</i> Responder n (%) ^a	OR ^b [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 12 (60,0)	10 5 (50,0)	1,38 [0,26; 7,26] 0,705
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 3 (50,0)	6 4 (66,7)	0,19 [0,01; 6,63] 0,361
LAC-MD-36			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 2 (100,0)	5 3 (60,0)	499E51 [0,00; I] 1,000 ^c
N= Anzahl der Patienten bei denen mindestens ein TDI-Wert ermittelt wurde			
a: Patienten mit einem TDI-Gesamtscore ≥ 1 (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)			
b: Odds Ratio, ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2)			
c: Ergebnis nicht interpretierbar			
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T10_GBA_12.pdf (M/40464/30: Tabelle 10.18.4.; LAC-MD-31: Tabelle 10.18.6.), T69_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 69.1.2.)			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Die Einzelstudien ACLIFORM zeigt eine höhere, die Studie AUGMENT eine niedrigere Rate an TDI-Respondern für die Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Diese Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$). Die Ergebnisse aus der LAC-MD-36 Studie sind aufgrund geringen Zahlen nicht interpretierbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-109 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	N Responder n (%) ^a	N Responder n (%) ^a	OR ^b [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 15 (57,7)	16 9 (56,3)	1,21 [0,30; 4,82] 0,786
N= Anzahl der Patienten bei denen mindestens ein TDI-Wert ermittelt wurde			
a: Patienten mit einem TDI-Gesamtscore ≥ 1 (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)			
b: Odds Ratio, ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2)			
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T10_GBA_12.pdf (Tabelle 10.18.2.)			

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt eine höhere Rate an TDI-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p \leq 0.05$).

III. Fazit

Die Studie ACLIFORM und die IPD-Meta-Analyse zeigen eine höhere, die Studie AUGMENT eine geringere Rate an TDI-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. In keiner der Analysen ist der Effekt signifikant ($p \leq 0.05$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben

4.3.1.3.1.2.2 TDI-Gesamtscore – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Endpunkt TDI-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
<p>ACLIFORM (M/40464/30)</p> <p>und</p> <p>AUGMENT (LAC-MD-31)</p>	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Studie. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wurde jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Die Erhebung des BDI fand zur Baseline, die Ermittlung des TDI fand in Woche 4, 12 und 24 statt.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [33].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des TDI erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) (vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>Zusätzlich zum TDI-Gesamtscore wird der zu Studienbeginn erhobene BDI (Baseline Dyspnea Index) als Referenzwert dargestellt.</p>

LAC-MD-36	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Scores, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Lead-In Studie AUGMENT. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der als Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter, offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wird jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Als BDI wird der zur Baseline der Lead-in-Studie AUGMENT ermittelte Wert verwendet. Die Ermittlung des TDI findet in Studienwoche 7, 14, 21 und 28 statt. Dies entspricht der Behandlungswoche 31, 38, 45 und 52.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [33].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder • TDI-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes TDI-Responder erfolgt mittels eines logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p>
-----------	---

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	
Population	Mittelwert (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	Mittelwert (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	5,74 (0,50) [19]	1,47 [18] [0,02; 2,91] 0,0468	5,18 (0,48) [11]	1,68 [10] [-0,16; 3,51] 0,0725	-0,21 [-2,52; 2,09] 0,8553
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6,33 (0,76) [6]	-1,79 [5] [-5,86; 2,28] 0,3661	5,29 (0,75) [7]	4,28 [6] [-0,98; 9,53] 0,1042	-6,07 [-12,86; 0,73] 0,0768
LAC-MD-36					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6,00 (2,83) [2]	n.b.	7,00 (1,00) [3]	n.b.	n.b.
<p>N₁ = Anzahl der Patienten, bei denen zur Baseline ein BDI ermittelt wurde N₂ = Anzahl der Patienten bei denen im Laufe der Studie mindestens ein TDI-Wert ermittelt wurde a: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem Mixed Model for Repeated Measures (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) (vgl. Abschnitt 4.2) n.b.: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergierte. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T65_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 65.2.1., 65.2.3.; LAC-MD-31: Tabelle 65.3.1., 65.3.3.), T16_GBA_5.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 16.18.1.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen einen geringeren TDI-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-113 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-113: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	BDI (Baseline)	TDI (Veränderung)	
Population	Mittelwert (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	Mittelwert (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,0620</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	5,88 (0,42) [25]	0,52 [23] [-1,10; 2,13] 0,5253	5,22 (0,40) [18]	2,87 [16] [0,92; 4,81] 0,0045	-2,35 [-4,88; 0,19] 0,0689
<p>N₁ = Anzahl der Patienten, bei denen zur Baseline ein BDI ermittelt wurde N₂ = Anzahl der Patienten bei denen im Laufe der Studie mindestens ein TDI-Wert ermittelt wurde a: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem Mixed Model for Repeated Measures (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) (vgl. Abschnitt 4.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T65_GBA_1.pdf (Tabelle 65.1.1., 65.1.4.)</p>					

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt einen geringeren TDI-Gesamtscore bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. Der Effekt ist nicht signifikant ($p \leq 0.05$).

III. Fazit

Die Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT und die IPD-Meta-Analyse zeigen einen nicht signifikant ($p > 0,05$) geringeren TDI-Gesamtscore bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol behandelt wurden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.3 E-RS-Responder – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Responder

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.
und	Der Fragebogen 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.
AUGMENT (LAC-MD-31)	Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer jeweiligen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.
und	Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.
LAC-MD-36	Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [13]. Dementsprechend werden in der Responderanalyse Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 als Responder bewertet.
	Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder • E-RS-Gesamtscore <p>Auf die Auswertung der einzelnen Symptomkomplexe musste wiederum aufgrund der geringen Patientenzahlen in Fragestellung 2 verzichtet werden.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	N Responder n (%) ^a	N Responder n (%) ^a	OR ^b [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 10 (50,0)	10 6 (60,0)	0,65 [0,13; 3,20] 0,597
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 0 (0,0)	9 4 (44,4)	0,00 [0,00; I] 0,999
LAC-MD-36			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 0 (0,0)	5 4 (80,0)	0,00 [0,00; I] 1,000
N= Anzahl der Patienten bei denen mindestens ein E-RS-Wert ermittelt wurde			
a: Patienten mit einem E-RS-Gesamtscore ≥ 2 (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)			
b: Odds Ratio, ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2)			
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_6.pdf (M/40464/30:Tabelle 47.80.2. LAC-MD-31:Tabelle 47.81.2.), T71_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 71.1.2.)			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Die Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 zeigen jeweils eine geringere Rate an E-RS-Respondern für die Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-117 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-117: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	<i>N</i> Responder n (%) ^a	<i>N</i> Responder n (%) ^a	OR ^b [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III	26 10 (38,5)	19 10 (52,6)	0,45 [0,12; 1,65] 0,227
<p>N= Anzahl der Patienten bei denen mindestens ein E-RS-Wert ermittelt wurde</p> <p>a: Patienten mit einem E-RS-Gesamtscore ≥ 2 (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)</p> <p>b: Odds Ratio, ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_6.pdf (Tabelle 47.79.1.)</p>			

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt eine leicht geringere Rate an E-RS-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

III. Fazit

Die Ergebnisse der Einzelstudien und der IPD-Meta-Analyse zeigen eine leicht geringere Rate an E-RS-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. In keiner der Analysen ist der Effekt signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.4 E-RS-Gesamtscore – Fragestellung 2

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Endpunkt E-RS-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.</p> <p>Der Fragebogen 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.</p> <p>Die einzelnen Subscores zu den Symptomkomplexen lauten wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemlosigkeit (RS-Breathlessness score, Frage 7-11, Scorerange 0-11) • Husten und Auswurf (RS-Cough and Sputum score, Frage 2-4, Scorerange 0-11) • Brustsymptome (RS-Chest Symptoms score, Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12) <p>Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer jeweiligen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.</p> <p>Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.</p> <p>Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [13]. Dementsprechend werden in der Responderanalyse Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 als Responder bewertet.</p> <p>Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder • E-RS-Subscores (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, sowie Brustsymptome) • E-RS-Gesamtscore

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
Population	E-RS _{Baseline} (SE) [N ₁] E-RS _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	E-RS _{Baseline} (SE) [N ₁] E-RS _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	17,25 (1,61) [20] 15,08 (1,66) [20]	-1,953 [20] [-3,67; -0,24] 0,0266	16,09 (1,90) [11] 13,41 (2,33) [10]	-2,577 [10] [-4,88; -0,27] 0,0292	0,624 [-2,20; 3,44] 0,6586
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	12,58 (2,59) [6] 12,94 (2,24) [6]	0,76 [6] [-2,48; 4,00] 0,6309	11,17 (1,33) [9] 9,43 (1,96) [9]	-3,39 [8] [-6,59; -0,19] 0,0387	4,149 [-0,48; 8,77] 0,0764
LAC-MD-36					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	10,43 (1,62) [2] 9,36 (2,20) [2]	n.b.	12,18 (4,56) [5] 6,49 (6,89) [5]	n.b.	n.b.
<p>N₁ = Anzahl der Patienten, bei denen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ein E-RS-Wert ermittelt wurde N₂ = Anzahl der Patienten bei denen im Laufe der Studie mindestens ein E-RS-Wert ermittelt wurde a: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem Mixed Model for Repeated Measures (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) (vgl. Abschnitt 4.2) n.b.: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergierte Datenquelle: Zusatzauswertungen; T67_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 67.2.1., 67.2.3.; LAC-MD-31: Tabelle 67.3.1., 67.3.3.), T30_GBA_5.pdf (LAC-MD-36: 30.28.1.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen eine geringere Reduktion des E-RS-Gesamtscores unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-121 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-121: Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
Population	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^a [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^a [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p = 0,3697</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	16,17 (1,41) [26] 14,59 (1,37) [26]	-0,754 [26] [-2,46; 0,95] 0,3817	13,88 (1,30) [20] 11,52 (1,56) [19]	-2,61 [18] [-4,43; -0,78] 0,0056	1,851 [-0,66; 4,36] 0,1464
<p>N₁ = Anzahl der Patienten, bei denen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ein E-RS-Wert ermittelt wurde N₂ = Anzahl der Patienten bei denen im Laufe der Studie mindestens ein E-RS-Wert ermittelt wurde a: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem Mixed Model for Repeated Measures (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) (vgl. Abschnitt 4.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T67_GBA_1.pdf (Tabelle 67.1.1., 67.1.2., 67.1.4.)</p>					

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt eine geringere Reduktion des E-RS-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

III. Fazit

Die Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT und die IPD-Meta-Analyse zeigen eine nicht signifikant ($p > 0,05$) geringere Reduktion des E-RS-Gesamtscore unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.5 Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von Endpunkt moderate COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>). Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte. Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.
und	Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:
AUGMENT (LAC-MD-31)	<ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte.
und	
LAC-MD-36	<ul style="list-style-type: none"> • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme).
und	
LAC-MD-32	Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Anzahl an Patienten mit mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 4 (20,0)	11 4 (36,4)	0,44 [0,08; 2,27] 0,325	0,44 [0,08; 2,29] 0,327	0,55 [0,17; 1,78] 0,318	-0,16 [-0,498; 0,170] 0,337
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 2 (33,3)	9 3 (33,3)	1,00 [0,11; 8,95] 1,000	1,00 [0,12; 8,31] 1,000	1,00 [0,23; 4,31] 1,000	-0,000 [-0,487; 0,487] 1,000
LAC-MD-36						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 1 (50,0)	5 3 (60,0)	0,67 [0,02; 18,06] 0,810	0,70 [0,03; 15,15] 0,823	0,83 [0,18; 3,96] 0,819	-0,100 [-0,915; 0,715] 0,810
LAC-MD-32						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	8 7 (87,5)	2 1 (50,0)	7,00 [0,22; 226,0] 0,272	8,24 [0,21; 325,2] 0,261	1,75 [0,43; 7,17] 0,437	0,375 [-0,355; 1,105] 0,314
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 34.4.1.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 34.4.1.3.1.), T73_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 73.1.1.), T62_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 62.5.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In der Studie ACLIFORM ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. In der Studie AUGMENT besteht kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der LAC-MD-36 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer, in der LAC-MD-32 hingegen höher. Keiner der Effekte ist signifikant.

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (moderate COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-125: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a				
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p=0,553</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 6 (23,1)	20 7 (35,0)	0,56 [0,15; 2,03] 0,376	0,56 [0,16; 2,02] 0,379	0,66 [0,26; 1,66] 0,376	-0,119 [-0,384; 0,145] 0,377
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_2.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 34.4.1.1.1.)						

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation ist unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (moderate COPD-Exazerbationen) ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

III. Fazit

Die Studien ACLIFORM und LAC-MD-36 zeigen hinsichtlich der Häufigkeit von moderaten COPD-Exazerbationen einen nicht signifikanten ($p > 0,05$) Vorteil der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol. In der AUGMENT-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, während in der LAC-MD-32 der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation im Acridiniumbromid/Formoterol-Arm höher war. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Die IPD-Meta-Analyse wird entsprechend der Ergebnisse des Heterogenitätstest ($p > 0,2$) durchgeführt und zeigt einen nicht signifikanten ($p > 0,05$) Vorteil der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol.

Die Analyse der moderaten COPD-Exazerbationen beruht auf kleinen Fallzahlen. Dies führt zu einer erhöhten Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.6 Anzahl an Patienten mit schweren COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Operationalisierung von Endpunkt schwere Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt.

Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Anzahl an Patienten mit mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	-	-	-	-	-	-
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	-	-	-	-	-	-
LAC-MD-36						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	-	-	-	-	-	-
LAC-MD-32						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	-	-	-	-	-	-
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) a: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In keiner Studie wurde eine schwere COPD-Exazerbation in der Zielpopulation beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

In keiner Studie wurde eine schwere COPD-Exazerbation in der Zielpopulation beobachtet.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-129: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Anzahl an Patienten mit mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						-
Stufe III und ≥ 2 Exa.	-	-	-	-	-	-
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) a: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						

III. Fazit

In keiner Studie wurde eine schwere COPD-Exazerbation in der Zielpopulation beobachtet.

4.3.1.3.1.2.7 Anzahl an Patienten mit moderaten/ schweren COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p>
AUGMENT (LAC-MD-31) und	<p>Er werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte.
LAC-MD-36 und	<ul style="list-style-type: none"> • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme).
LAC-MD-32	<p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 4 (20,0)	11 4 (36,4)	0,44 [0,08; 2,27] 0,325	0,44 [0,08; 2,29] 0,327	0,55 [0,17; 1,78] 0,318	-0,16 [-0,498; 0,170] 0,337
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 2 (33,3)	9 3 (33,3)	1,00 [0,11; 8,95] 1,000	1,00 [0,12; 8,31] 1,000	1,00 [0,23; 4,31] 1,000	-0,000 [-0,487; 0,487] 1,000
LAC-MD-36						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 1 (50,0)	5 3 (60,0)	0,67 [0,02; 18,06] 0,810	0,70 [0,03; 15,15] 0,823	0,83 [0,18; 3,96] 0,819	-0,100 [-0,915; 0,715] 0,810
LAC-MD-32						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	8 7 (87,5)	2 1 (50,0)	7,00 [0,22; 226,0] 0,272	8,24 [0,21; 325,2] 0,261	1,75 [0,43; 7,17] 0,437	0,375 [-0,355; 1,105] 0,314
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 34.6.1.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 34.6.1.3.1.), T73_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 73.3.1.), T62_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 62.5.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In keiner der Studien trat eine schwere COPD-Exazerbation auf, somit entsprechen die Ergebnisse dem Endpunkt für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation. In der Studie ACLIFORM ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Diese Effekte sind nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

In der Studien AUGMENT ist der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol gleich.

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-133: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten/ schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a				
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p=0,553</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 6 (23,1)	20 7 (35,0)	0,56 [0,15; 2,03] 0,376	0,56 [0,16; 2,02] 0,379	0,66 [0,26; 1,66] 0,376	-0,119 [-0,384; 0,145] 0,377
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_2.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 34.6.1.1.1)						

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol geringer. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (COPD-Exazerbationen) ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

III. Fazit

Die Studie ACLIFORM zeigt einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol. Dieser Vorteil ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Die Studie AUGMENT zeigt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der aufgrund der hinreichenden Homogenität der Einzelstudien durchgeführten Meta-Analyse zeigt sich unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol ebenfalls ein geringerer Anteil an Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation; auch dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.8 Rate moderater COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von Endpunkt Moderate COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	Rate Ratio ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 5/ 9,0 0,55	0,64 [0,23; 1,81] 0,405	11 6/ 4,7 1,07	1,25 [0,39; 3,97] 0,710	0,52 [0,11; 2,40] 0,400
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 3/ 2,5 1,18	1,15 [0,35; 3,74] 0,822	9 3/ 2,9 1,03	1,37 [0,34; 5,49] 0,656	0,84 [0,12; 5,71] 0,855
LAC-MD-36					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 2 / 2,0 1,00	2,10 [0,32; 13,75] 0,438	5 6 / 5,0 1,19	0,52 [0,14; 1,90] 0,325	4,02 [0,32; 51,32] 0,284
LAC-MD-32					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	8 14 / 5,1 2,75	n.b.	2 1 / 0,4 2,34	n.b.	n.b.
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt n.b. : nicht berechenbar, da Modell nicht konvergierte. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.17.1., 13.17.2.) (LAC-MD-31: Tabelle 13.18.1., 13.18.2.), T63_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: 63.21.1. und 63.21.2.), T72_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: 72.1.1.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In den beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT wurde bei den Patienten unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine niedrigere Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt; die Effekte sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Insgesamt ist die Rate von Ereignissen (moderate COPD-Exazerbationen pro Jahr) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-137: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderate COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,422</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 8/ 11,6 0,69	0,86 [0,38; 1,91] 0,704	20 8/ 7,6 1,06	1,03 [0,44; 2,40] 0,952	0,83 [0,25; 2,73] 0,765
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 13.16.1.-13.16.3.)					

In der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT wurde bei den Patienten unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine niedrigere Rate moderater COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Rate von Ereignissen (moderate COPD-Exazerbationen pro Jahr) ist auch in der IPD-Meta-Analyse in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

III. Fazit

Die Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen jeweils einen nicht signifikanten Vorteil der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol bzgl. der Rate moderater COPD-Exazerbationen.

Die IPD-Meta-Analyse zeigt ebenfalls einen nicht signifikanten Vorteil der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol.

Die Analyse der Rate moderater COPD-Exazerbationen beruht auf kleinen Fallzahlen. Dies führt zu einer erhöhten Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.9 Rate schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p>
AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und	<p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme).
LAC-MD-32	<p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenzahl (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 0 / 9,0 0,00	0,00 [0,00; I] 0,999	11 0 / 4,7 0,00	0,00 [0,00; I] 0,999	0,81 [0,00; I] 1,000
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 0 / 2,5 0,00	0,00 [0,00; 75E32] 0,747	9 0 / 2,9 0,00	<0,001 [0,00; 24E26] 0,763	0,021 [0,00; 3E45] 0,944
LAC-MD-36					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	1 0 / 1,0 0,00	0,00 [0,00; 23E59] 0,847	3 0 / 2,5 0,00	0,00 [0,00; 28E57] 0,871	0,046 [0,00; 86E97] 0,979
LAC-MD-32					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	8 0 / 5,1 0,00	n.b.	2 0 / 0,4 0,00	n.b.	n.b.
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt n.b.: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergierte. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.17.1, 13.17.2., LAC-MD-31: Tabelle 13.18.1., 13.18.2.), T63_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: 63.21.2.), T72_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: 72.1.1.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In den beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT sind keine schweren COPD-Exazerbationen beobachtet worden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

In den beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT sind keine schweren COPD-Exazerbationen beobachtet worden.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-141: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					-
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 0/ 11,6 0,00	0,00 [0,00; 41E35] 0,731	20 0/ 7,6 0,00	<0,001 [0,00; 39E18] 0,661	0,01 [0,00; 2E47] 0,933
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 13.16.1., 13.16.2., 13.16.3.)					

In der Meta-Analyse der Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT sind keine schweren COPD-Exazerbationen beobachtet werden.

III. Fazit

In den betrachteten Studien ACLIFORM und AUGMENT wurden keine schweren COPD-Exazerbationen beobachtet.

4.3.1.3.1.2.10 Rate moderater/ schwerer COPD-Exazerbationen (HCRU) – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: Operationalisierung von Endpunkt moderate und schwere COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health care resource utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltenen Behandlung (Antibiotika, systemische Kortikosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikoiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikoiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation <p>Außerdem werden um die Studiendauer adjustierte Exazerbationsraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate und schwere COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
Population	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	Rate Ratio ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 5/ 9,0 0,55	0,64 [0,23; 1,81] 0,405	11 5/ 4,7 1,07	1,25 [0,39; 3,97] 0,710	0,52 [0,11; 2,40] 0,400
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 3/ 2,5 1,18	1,06 [0,32; 3,51] 0,918	9 3/ 2,9 1,03	1,60 [0,41; 6,22] 0,497	0,67 [0,10; 4,56] 0,678
LAC-MD-36					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 2/ 2,0 1,00	1,64 [0,30; 8,95] 0,567	5 6/ 5,0 1,19	0,73 [0,24; 2,19] 0,579	2,24 [0,25; 19,00] 0,460
LAC-MD-32					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	8 14 / 5,1 2,75	n.b.	2 1 / 0,4 2,34	n.b.	n.b.
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt n.b.: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergierte. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.17.1., 13.17.2., LAC-MD-31:Tabelle 13.18.1., 13.18.2.) , T63_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: 63.21.1. und 63,21,2.), T72_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: 72.1.1.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In den Studien ACLIFORM und AUGMENT wurde bei den Patienten unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine nicht signifikant ($p > 0,05$) niedrigere Rate an moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen festgestellt.

Insgesamt ist die Anzahl von Ereignissen (moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen) in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. IPD-Meta-Analysen

IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,454</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 8 / 11,6 0,69	0,84 [0,38; 1,84] 0,666	20 8 / 7,6 1,06	1,06 [0,46; 2,42] 0,892	0,79 [0,25; 2,52] 0,696

N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)

n = Anzahl von Exazerbationen

Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage

Rate = n / Exposition

a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 13.16.1.-13.16.3.)

In der Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT wurde bei den Patienten unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol eine geringere Rate an moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen festgestellt. Dieser Vorteil ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Anzahl von Ereignissen (moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen) ist auch in den IPD-Meta-Analysen in beiden Behandlungsarmen gering. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

III. Fazit

In der IPD-Meta-Analyse der homogenen Einzelstudien konnte ein nicht signifikanter Vorteil unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol hinsichtlich der Rate der COPD-Exazerbationen beobachtet werden. Es ist zu beachten, dass in keiner der Studie eine schwere COPD-Exazerbation auftritt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.11 COPD-Exazerbationen (EXACT) – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Operationalisierung von Exazerbationen (EXACT)

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und	COPD-Exazerbationen wurden in den Studien auf zwei Arten analysiert: <ul style="list-style-type: none"> • auf Basis der <i>Health care resource utilisation</i> (Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die eine Änderung der Behandlung erfordern) • auf Basis des EXACT-Fragebogens
AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	EXACT ist ein validiertes Instrument zur Messung der Effektivität pharmakologischer Behandlungen auf Exazerbationen bei COPD [14, 34, 35]. Es erfasst die COPD-Leitsymptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf). Der EXACT Fragebogen besteht aus 14 Fragen, zu denen die Antworten von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in den jeweiligen Sprachen dokumentiert werden. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt. Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt. Der EXACT-Gesamtscore wird für die analytische Bewertung der Exazerbationen verwendet. Der EXACT-Gesamtscore reicht von 0 bis 51 Punkten. Dieser ergibt sich aus der Summe der Rohwerte der 14 Fragen. Ein höherer Gesamtscore steht für eine schwerere Symptomatik der Exazerbation. Auf Basis des EXACT-Gesamtscores wird die Anzahl der Exazerbationen ermittelt. Eine COPD Exazerbation ist dabei definiert und validiert als ein Anstieg der Symptombelastung um mindestens 9 Punkte über 3 Tage bzw. mindestens 12 Punkte über zwei Tage. Dabei wird keine Unterscheidung zwischen dem Schweregrad der COPD-Exazerbation vorgenommen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen (EXACT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die Untersuchung der Heterogenität der Studien bezüglich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert < 0,2. Aufgrund der Präspezifizierung wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 18 / 9,0 1,99	2,20 [1,34; 3,62] 0,002	11 10 / 4,7 2,15	2,04 [1,03; 4,03] 0,042	1,08 [0,47; 2,48] 0,856
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 6/ 2,5 2,35	2,15 [0,77; 5,98] 0,142	9 2/ 2,9 0,69	0,52 [0,10; 2,69] 0,432	4,17 [0,58; 30,06] 0,156
LAC-MD-36					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 1/ 2,0 0,50	0,56 [0,05; 6,73] 0,649	5 4/ 5,0 0,79	0,46 [0,10; 2,10] 0,315	1,23 [0,07; 20,20] 0,885
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt Datenquelle: Zusatzauswertungen; T33_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 33.17.1., 33.17.2.; LAC-MD-31: Tabelle 33.18.1., 33.18.2.), T63_GBA_4.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 63.24.1., 63.24.2.).</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Die Einzelstudien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 zeigen eine vergleichbare bzw. höhere Exazerbationsrate unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Diese Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $< 0,2$. Aufgrund der Präspezifizierung wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-149: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^a [95 % KI] p-Wert	Rate Ratio ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,100</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 24/ 11,6 2,07	2,23 [1,33; 3,74] 0,002	20 12/7,6 1,59	0,98 [0,43; 2,24] 0,961	2,28 [0,86; 6,00] 0,096
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition a: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt Datenquelle: Zusatzauswertungen; T33_GBA_2.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 33.16.1., 33.16.2., 33.16.3.)</p>					

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation ist unter der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

III. Fazit

Die beiden Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT zeigen keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,05$). Die Studie ACLIFORM zeigt eine vergleichbare, die Studie AUGMENT eine höhere Rate an Exazerbationen unter der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid/Formoterol.

Die IPD-Meta-Analyse der heterogenen Studien zeigt ebenfalls eine nicht signifikant ($p > 0,05$) höhere Rate an COPD-Exazerbationen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.12 SGRQ-Responder – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-150: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Responder

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>Beim SGRQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität. Ziel des standardisierten Fragebogens ist es, die körperliche Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen zu messen.</p> <p>Erstmals beschrieben wurde der SGRQ 1991 von Jones et.al [36]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte elektronische Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der Fragebogen wurde von den Patienten mit Hilfe eines bereitgestellten Tablet PC zu Beginn der Studie und in Woche 4, 12 und 24 ausgefüllt und den Studienleitern online zur Verfügung gestellt. Nach ihrer Randomisierung erhielten die Patienten keine Hinweise bzgl. ihrer bei vorherigen Untersuchungen eingegebenen Daten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 50 Fragen die in drei Dimensionen gegliedert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dimension „Symptome“ beinhaltet Fragen die sich mit dem Schwere der Symptomatik befassen, z. B. Hustenfrequenz, Auswurf, Keuchen, Kurzatmigkeit und der Dauer und Frequenz von Anfällen von Atemnot und Keuchen. • Die Dimension „Aktivität“ beinhaltet Fragen zu durch Kurzatmigkeit verursachten Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten und zum Hervorrufen von Kurzatmigkeit durch das Ausüben von körperlichen Aktivitäten. • Die Dimension „Auswirkung“ umfasst eine Reihe von Fragen die mit aus der Krankheit resultierenden sozialen Aspekten und psychischen Störungen in Verbindung gebracht werden wie z. B. Erwerbstätigkeit, Kontrolle über den Gesundheitszustand, Panik, Stigmatisierung, Medikamentenbedarf und Nebenwirkungen sowie Gesundheitserwartungen und Einschränkungen im Alltagsleben. <p>Die drei Dimensionen werden separat auf eine Skala von 0 bis 100 gewertet, während die Wertung null (0) für keine Beeinträchtigung der Lebensqualität steht. Die Berechnung des SGRQ-Gesamtscores erfolgt durch die Gewichtung der einzelnen Punkte des Fragebogens. Ein höherer Score lässt auf eine schlechtere Lebensqualität schließen.</p> <p>Eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen [15].</p> <p>Entsprechend sind SGRQ-Responder als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Einheiten definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder • SGRQ-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-152: Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	N Responder n (%) ^a	N Responder n (%) ^a	OR ^b [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	19 9 (47,4)	10 5 (50,0)	0,73 [0,12; 4,24] 0,722
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	4 1 (25,0)	4 2 (50,0)	0,06 [0,001; 3,42] 0,171
LAC-MD-36			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	2 2 (100,0)	3 2 (66,7)	0,00 [0,00; 1] 1,00
N= Anzahl der Patienten bei denen mindestens ein SGRQ-Wert ermittelt wurde a: Patienten mit einem SGRQ-Gesamtscore ≥ 4 (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) b: Odds Ratio, ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T11_GBA_12.pdf (M/40464/30: Tabelle 11.18.4.; LAC-31: Tabelle 11.18.6.), T70_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 70.1.2.)			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Alle drei Studien zeigen eine ähnliche Rate an SGRQ-Respondern für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-153 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-153: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
Population	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^a	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^a	OR ^b [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II+III	23 10 (43,5)	14 7 (50,0)	0,56 [0,13; 2,51] 0,450
N= Anzahl der Patienten bei denen mindestens ein SGRQ-Wert ermittelt wurde			
a: Patienten mit einem SGRQ-Gesamtscore ≥ 4 (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt)			
b: Odds Ratio, ermittelt aus logistischem Regressionsmodell (vgl. Abschnitt 4.2)			
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T11_GBA_12.pdf (Tabelle 11.18.2.)			

Die IPD-Meta-Analyse der pivotalen Einzelstudien zeigt eine leicht geringere Rate an SGRQ-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

III. Fazit

Alle drei Studien und die IPD-Meta-Analysen zeigen eine ähnliche Rate an SGRQ-Respondern bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acidiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. In keiner der Studien ist der Effekt signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.13 SGRQ-Gesamtscore – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-154: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36	<p>Beim SGRQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität. Ziel des standardisierten Fragebogens ist es, die körperliche Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen zu messen.</p> <p>Erstmals beschrieben wurde der SGRQ 1991 von Jones et.al. [15]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte elektronische Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten mit Hilfe eines bereitgestellten Tablet PC zu Beginn der Studie und in Woche 4, 12 und 24 ausgefüllt und den Studienleitern online zur Verfügung gestellt. Nach ihrer Randomisierung erhielten die Patienten keine Hinweise bzgl. ihrer bei vorherigen Untersuchungen eingegebenen Daten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 50 Fragen die in drei Dimensionen gegliedert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dimension „Symptome“ beinhaltet Fragen die sich mit dem Schwere der Symptomatik befassen, z. B. Hustenfrequenz, Auswurf, Keuchen, Kurzatmigkeit und der Dauer und Frequenz von Anfällen von Atemnot und Keuchen. • Die Dimension „Aktivität“ beinhaltet Fragen zu durch Kurzatmigkeit verursachten Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten und zum Hervorrufen von Kurzatmigkeit durch das Ausüben von körperlichen Aktivitäten. • Die Dimension „Auswirkung“ umfasst eine Reihe von Fragen die mit aus der Krankheit resultierenden sozialen Aspekten und psychischen Störungen in Verbindung gebracht werden wie z. B. Erwerbstätigkeit, Kontrolle über den Gesundheitszustand, Panik, Stigmatisierung, Medikamentenbedarf und Nebenwirkungen sowie Gesundheitserwartungen und Einschränkungen im Alltagsleben. <p>Die drei Dimensionen werden separat auf eine Skala von 0 bis 100 gewertet, während die Wertung null (0) für keine Beeinträchtigung der Lebensqualität steht. Die Berechnung des SGRQ-Gesamtscores erfolgt durch die Gewichtung der einzelnen Punkte des Fragebogens. Ein höherer Score lässt auf eine schlechtere Lebensqualität schließen.</p> <p>Eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen [15].</p> <p>Entsprechend sind SGRQ-Responder als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Einheiten definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder • SGRQ-Gesamtscore <p>separat dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (LAC-30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-36 aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-156: Ergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
Population	SGRQ _{Baseline} (SE) [N ₁] SGRQ _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	SGRQ _{Baseline} (SE) [N ₁] SGRQ _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	56,51 (3,90) [19] 55,95 (5,10) [17]	-1,97 [16] [-9,07; 5,13] 0,5808	58,41 (3,38) [11] 50,70 (5,32) [10]	-7,42 [10] [-16,22; 1,37] 0,0962	5,45 [-5,66; 16,57] 0,3291
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	50,14 (4,32) [4] 47,62 (2,92) [5]	3,96 [3] [-12,22; 20,14] 0,6112	46,52 (5,39) [7] 46,21 (6,09) [6]	0,23 [4] [-16,13; 16,60] 0,9764	3,73 [-19,87; 27,32] 0,7418
LAC-MD-36					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	50,14 (3,79) [2] 48,49 (-) [1]	n.b.	41,51 (17,87) [3] 36,93 (19,93) [5]	n.b.	n.b.
<p>N₁ = Anzahl der Patienten, bei denen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ein SGRQ-Wert ermittelt wurde N₂ = Anzahl der Patienten bei denen im Laufe der Studie mindestens ein SGRQ-Wert ermittelt wurde a: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem Mixed Model for Repeated Measures (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) (vgl. Abschnitt 4.2) n.b.: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergierte Datenquelle: Zusatzauswertungen; T66_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 66.2.1., 66.2.3.; LAC-MD-31: Tabelle 66.3.1., 66.3.3.), T17_GBA_5.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 17.8.1.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Die beiden Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigten eine geringere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Der Gruppenunterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebniss der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Entsprechend wird die statistische Zusammenfassung der Studien mittels IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-157 dargestellt.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-157: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe	SGRQ _{Baseline} (SE) [N ₁] SGRQ _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	SGRQ _{Baseline} (SE) [N ₁] SGRQ _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
<i>Test auf Heterogenität:</i>					<i>p=0,7480</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	55,40 (3,32) [23] 54,06 (4,03) [22]	-1,29 [19] [-9,67; 7,09] 0,7599	53,78 (3,17) [18] 49,02 (3,95) [16]	-4,35 [14] [-12,61; 3,92] 0,2970	3,06 [-8,72; 14,84] 0,6057
<p>N₁ = Anzahl der Patienten, bei denen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ein SGRQ-Wert ermittelt wurde N₂ = Anzahl der Patienten bei denen im Laufe der Studie mindestens ein SGRQ-Wert ermittelt wurde a: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem Mixed Model for Repeated Measures (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) (vgl. Abschnitt 4.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T66_GBA_1.pdf (Tabelle 66.1.1., 66.1.2., 66.1.4.)</p>					

Die IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigt eine geringere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

III. Fazit

Alle Analysen zeigen eine geringere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores bei den Patienten, die mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol behandelt wurden. Die Effekte sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.14 EQ-5D – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-158: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	<p>Der EQ-5D Fragebogen ist ein dreistufiges, fünfdimensionales, standardisiertes Instrument, das es ermöglicht gesundheitliche Outcomes und ein breites Spektrum des Gesundheitszustands zu erfassen. Der EQ-5D wird in der vorliegenden Studie als generischer Fragebogen in Ergänzung zum krankheitsspezifischen SGRQ eingesetzt.</p> <p>In der Studie ist eine validierte Version des Fragebogens in den jeweiligen Sprachen verwendet worden. Die Angaben des Patienten wurden mit Hilfe eines Tablet PC erfasst und nach jeder Sitzung an das CRF Health übertragen.</p> <p>Der EQ-5D wurde zu Beginn der Studie und in Woche 4, 12 und 24 erhoben.</p> <p>Es wurden zwei Parameter ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der <i>Weighted Healthy Index Score</i> beinhaltet fünf Gesundheitsdimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, übliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden, Angstzustände/Depressionen). Dabei besteht jede der Dimension aus drei Problemebenen (keine Probleme, wenige/moderate Probleme, extreme Probleme). Die Patienten beschreiben ihren Gesundheitsstatus indem Sie in jeder der fünf Dimensionen die am ehesten zutreffende Aussage wählen, wobei sie für jede Dimension nur eine Antwort geben sollten. Der gewichtete Indexwert wurde mittels der UK- Populationsgewichte berechnet. Ausgewertet wurde die Veränderung des EQ-5D- Indexwertes vom Baseline-Wert zu den Wochen 4,12 und 24. Dargestellt wird in den Tabellen nur die Veränderung zu Woche 24, weitere Ergebnisse sind Modul 5 zu entnehmen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. Eine Veränderung um 6% - 8% zum Ausgangswert gilt als klinisch relevant [37, 38] • Die <i>Visual Analog Scale (VAS)</i> (auch Thermometerskala genannt) ist eine vertikal eingeteilte (0 bis 100), 20cm hohe Skala die verwendet wird um die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands der Patienten zu darzustellen. Dabei wird eine Linie von dem mit „Ihr heutiger Gesundheitszustand“ markierten Kästchen zum entsprechenden Punkt auf dem EQ VAS gezogen. Das obere Ende des VAS (100) steht dabei für den besten denkbaren Gesundheitszustand und das untere Ende für den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand. Ausgewertet wurde die Veränderung des VAS-Wertes vom Baseline-Wert zu den Wochen 4,12 und 24. Dargestellt wird in den Tabellen nur die Veränderung zu Woche 24, weitere Ergebnisse sind Modul 5 zu entnehmen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. Eine Veränderung um 6% - 8% zum Ausgangswert gilt als klinisch relevant [37, 38]

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studie ACLIFORM als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studie ACLIFORM aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Da der Endpunkt EQ-5D lediglich in einer Studie erhoben wurde, ist die Durchführung einer Meta-Analyse (Abschnitt II) nicht möglich.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
Population	EQ-5D _{Baseline} (SE) [N ₁] EQ-5D _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	EQ-5D _{Baseline} (SE) [N ₁] EQ-5D _{Studienende} (SE) [N ₁]	LS-Mean ^a [N ₂] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^a [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Weighted Healthy Index Score					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	0,708 (0,044) [18] 0,637 (0,070) [17]	-0,036 [16] [-0,12; 0,052] 0,4164	0,743 (0,037) [11] 0,738 (0,064) [10]	0,013 [10] [-0,09; 0,12] 0,8038	-0,049 [-0,18; 0,08] 0,4644
Visual Analog Scale (VAS)					
Stufe III und ≥ 2 Exa.	53,000 (2,119) [18] 56,588 (3,905) [17]	5,510 [16] [-2,50; 13,52] 0,1731	58,000 (5,033) [11] 62,900 (6,406) [10]	6,082 [10] [-3,81; 15,97] 0,2221	-0,57 [-13,15; 12,01] 0,9275
<p>N₁ = Anzahl der Patienten, bei denen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ein EQ-5D-Wert ermittelt wurde N₂ = Anzahl der Patienten bei denen im Laufe der Studie mindestens ein EQ-5D-Wert ermittelt wurde a: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem Mixed Model for Repeated Measures (fehlende Werte bis zum Studienende werden mittels LOCF ersetzt) (vgl. Abschnitt 4.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T68_GBA_1.pdf (Tabelle 68.1.1.1., 68.1.1.3., 68.2.1.1., 68.2.1.3.)</p>					

I. Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der Studie ACLIFORM zeigen in beiden erhobenen Parametern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol eine geringfügige Verschlechterung (*Weighted Healthy Index Score* und *Visual Analog Scale*) im Vergleich zu Formoterol. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Meta-Analyse

Der Endpunkt EQ-5D wurde lediglich in der Studie ACLIFORM erhoben. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

III. Fazit

Der nur in der Studie ACLIFORM erhobene EQ-5D zeigt keinen signifikanten Vorteil der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.15 Unerwünschte Ereignisse – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30)	Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation).
und	Von dem Moment an in dem der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat wurden die UE's protokolliert. Dabei müssen diese nicht zwangsläufig im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen.
AUGMENT (LAC-MD-31)	Alle unerwünschten Ereignisse die die Definitionskriterien erfüllten wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im eCRF protokolliert. Die Dokumentation der Ereignisse begann mit der Abgabe der Einverständniserklärung und endete 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.
und	Im Dossier wird der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wie folgt dargestellt:
LAC-MD-36	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
und	
LAC-MD-32	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Die statistische Zusammenfassung ist aufgrund der hinreichenden Homogenität ($p > 0,2$) der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes möglich.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a	OR [95 % KI] p-Wert	Peto-OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30))						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	20 10 (50,0)	11 5 (45,5)	1,20 [0,27; 5,25] 0,809	1,19 [0,28; 5,08] 0,812	1,10 [0,40; 2,40] 0,811	0,045 [-0,321; 0,412] 0,808
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 5 (83,8)	9 4 (44,4)	6,25 [0,50; 77,49] 0,154	4,54 [0,59; 34,79] 0,146	1,88 [0,83; 4,23] 0,130	0,389 [-0,052; 0,830] 0,084
LAC-MD-32						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	8 7 (87,5)	2 0 (0,0)	-	42,52 [1,72; 1051] 0,022	-	0,875 [0,646; 1,104] <0,001
LAC-MD-36						
Stufe III und ≥ 2 Exa.	6 5 (83,3)	9 5 (55,6)	4,00 [0,32; 49,60] 0,280	3,21 [0,39; 29,67] 0,280	1,50 [0,76; 2,98] 0,246	0,278 [-0,163; 0,719] 0,217
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis						
b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen;						
T57_GBA_3.pdf (M/40464/30:Tabelle 45.1.2.1.; LAC-MD-31: 45.1.3.1.)						
T56_GBA_2.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 44.1.2.1.; LAC-MD-36: 44.1.3.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In der Studien ACLIFORM, AUGMENT, LAC-MD-32 und LAC-MD-36 ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Effekt ist nur in der Studie LAC-MD-32 signifikant.

Sowohl die Anzahl der Patienten als auch die der aufgetretenen Ereignisse ist äußerst gering. Diese Limitation ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert $\geq 0,2$. Es wird eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-164: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
	N n (%) ^a	N n (%) ^a	OR [95 % KI] p-Wert	Peto-OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
M/40464/30+LAC-MD-31						
<i>Test auf Heterogenität:</i>						<i>p=0,2581</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa.	26 15 (57,5)	20 9 (45,0)	1,67 [0,51; 5,40] 0,394	1,64 [0,52; 5,22] 0,398	1,28 [0,71; 2,30] 0,406	0,127 [-0,162; 0,416] 0,390
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis						
b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T57_GBA_3.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 45.1.1.1.)						

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ist unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol höher. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

Sowohl die Anzahl der Patienten als auch die der aufgetretenen Ereignisse ist äußerst gering. Diese Limitation ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

III. Fazit

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf äußerst geringen Patienten- und Ereigniszahlen. Die in den Studien festgestellte größere Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter der

Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol ist nur in einer von vier Studien signifikant. Die genannten Unsicherheiten lassen keine belastbaren Schlussfolgerungen hinsichtlich des betrachteten Endpunktes zu.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.16 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-165: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) und LAC-MD-36 und LAC-MD-32	<p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinisches Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation). Von dem Moment an in dem der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat wurden die UE's protokolliert. Dabei müssen diese nicht zwangsläufig im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endet mit dem Tod des Patienten • Bedroht das Leben des Patienten • Erfordert oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt des Patienten • Führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung • Eine angeborene Anomalie, ein Geburtsfehler oder ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht um o.g. Ereignisse zu vermeiden <p>Lebensbedrohlich meint in diesem Kontext, dass das Leben des Patienten durch das Auftreten des Ereignisses akut bedroht war. Es bedeutet nicht, dass das Ereignis eventuell den Tod des Patienten hätte hervorrufen können wenn es stärker aufgetreten wäre oder länger angehalten hätte.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse die die Definitionskriterien erfüllten wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im eCRF protokolliert. Ereignisse, die die Bedingungen für ein SUE erfüllten wurden zusätzlich in einem speziellen SUE-Datenblatt dokumentiert. Die Dokumentation der Ereignisse begann mit der Abgabe der Einverständniserklärung und endete 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Im Dossier wird der Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe III und >2 Exa.	20 1 (5,0)	11 0 (0,0)	-	4,71 [0,08; 283,3] 0,458	-	0,050 [-0,046; 0,146] 0,305
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe III und ≥2 Exa	-	-	-	-	-	-
LAC-MD-32						
Stufe III und ≥2 Exa	-	-	-	-	-	-
LAC-MD-36						
Stufe III und ≥2 Exa	-	-	-	-	-	-
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) a: Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel Datenquelle: Zusatzauswertungen; T58_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 46.1.1.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 46.1.1.3.1.) T55_GBA_3.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 43.1.1.2.1.; LAC-MD-36: Tabelle 43.1.1.3.1.)						

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In den vier Studien ist im Beobachtungszeitraum nur ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Die Datenlage lässt keine Schlussfolgerung hinsichtlich eines Einflusses der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu. Alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert aufgrund der Nullzellen keinen p-Wert. Aufgrund der Präspezifizierung wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-168: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität</i>						-
Stufe III und ≥2 Exa	26 1 (3,8)	20 0 (0,0)	-	5,87 [0,11; 305,8] 0,380	-	0,038 [-0,035; 0,112] 0,308
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis						
b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T58_GBA_4.pdf (Tabelle 46.1.1.1.1.)						

In der IPD-Meta-Analyse tritt ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol auf. Alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf.

III. Fazit

In den vier Studien ($N_{\text{ges}}=46$) ist im Beobachtungszeitraum nur ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Die Datenlage lässt keine Schlussfolgerung hinsichtlich eines Einflusses der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.17 Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Fragestellung 2

Tabelle 4-169: Operationalisierung von Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30), AUGMENT (LAC-MD-31), LAC-MD-36, LAC-MD-32	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Im Dossier wird der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ wie folgt dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil von Therapieabbrüchen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig, eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich in drei Abschnitte:

Im ersten Abschnitt (I) werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Im zweiten Abschnitt (II) werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dabei werden die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT entsprechend der Präspezifizierung per IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst.

Im dritten Abschnitt (III) werden die Ergebnisse zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^a				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe III und ≥2 Exa.	20 0 (0,0)	11 1 (9,1)	0,00	0,06 [0,00; 3,59] 0,178	0,00	-0,091 [-0,261; 0,079] 0,294
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe III und ≥2 Exa.	-	-	-	-	-	-
LAC-MD-36						
Stufe III und ≥2 Exa.	-	-	-	-	-	-

LAC-MD-32			
Stufe III und ≥ 2 Exa.	-	-	-
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) a: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel Datenquelle: Zusatzauswertungen; T58_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 46.2.1.2.1.; LAC-MD_31: Tabelle 46.2.1.3.1.) T55_GBA_3.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 43.2.2.2.1.; LAC-MD-36: Tabelle 43.2.1.3.1.)			

I. Ergebnisse der Einzelstudien

In den vier dargestellten Einzelstudien bricht nur ein Patient aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienteilnahme ab. Das Ereignis tritt unter der Behandlung mit Formoterol auf. Alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

II. IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der pivotalen Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert aufgrund der geringen Fallzahl keinen p-Wert. Aufgrund der Präspezifizierung wird dennoch eine statistische Zusammenfassung per IPD-Meta-Analyse vorgenommen. Die Heterogenität der Studien ist bei der Interpretation des Gesamteffektschätzers zu berücksichtigen.

Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Tabelle 4-172: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^b			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Population	N n (%) ^a	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität</i>						<i>p=k.A.</i>
Stufe III und ≥ 2 Exa	26 0 (0,0)	20 1 (5,0)	0,00	0,10 [0,00; 5,23] 0,254	0,00	-0,050 [-0,146; 0,046] 0,305
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) k.A. = Konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden a: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis b: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel Datenquelle: Zusatzauswertungen; T58_GBA_4.pdf (Tabelle 46.2.1.1.1.)						

In der IPD-Meta-Analyse wird ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter der Behandlung mit Formoterol auf. Alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf.

III. Fazit

In den vier Studien ($N_{ges}=46$) wird nur ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses beobachtet. Die Datenlage lässt keine Schlussfolgerung hinsichtlich eines Einflusses der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund vergleichbarer Patientencharakteristika und Vormedikation (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) gegeben.

4.3.1.3.1.2.18 Mortalität – Fragestellung 2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-173: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30), AUGMENT (LAC-MD-31), LAC-MD-36, LAC-MD-32	Der Endpunkt Mortalität ist definiert als Anzahl von Todesfällen jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie oder 30 Tage nach Gabe der letzten Medikation auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst. Patienten, die im Rahmen einer COPD-Exazerbation verstarben, wurden hier nicht mitgezählt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-174: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-36	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
LAC-MD-32	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die LAC-MD-36 ist aufgrund der hohen Abbruchrate und der post-random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle vier Studien aufgrund der niedrigen Anzahl Patienten in der Zielpopulation als hoch eingeschätzt. Weitere Aspekte einer Verzerrung gab es nicht, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^c			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^b	N n (%) ^b				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III	-	-	-	-	-	-
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III	-	-	-	-	-	-
LAC-MD-36						
Stufe II+III	-	-	-	-	-	-
LAC-MD-32						
Stufe II+III	-	-	-	-	-	-
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Todesfälle						
c: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen: T57_GBA_3.pdf und T58_GBA_4.pdf						

In den Studien ACLIFORM, AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 traten in der Zielpopulation der Fragestellung 2 im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle auf

(T58_GBA_4.pdf; T55_GBA_3.pdf). Entsprechend konnte auch keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden die Subgruppen Alter (<65 bzw. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich bzw. weiblich) und Region (Zentral- bzw. Osteuropa, Westeuropa und restliche Welt) analysiert. Dieses Vorgehen entspricht den üblichen Anforderungen an Subgruppenanalysen.

Wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Region in den pivotalen Studien ACLIFORM, AUGMENT bzw. in der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 oder in der Langzeitsicherheitsstudie LAC-MD-32 festgestellt, wurden die entsprechenden Subgruppenergebnisse nicht dargestellt, sondern in Modul 5 abgelegt. Gleiches gilt auch für die IPD-Meta-Analyse.

Nach Nomenklatur des IQWiG handelt es sich bei der durchgeführten Meta-Analyse um eine „prospektive Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten“ (IPD = Individual Patient Data) oder kurz um eine IPD-Meta-Analyse. Eine „klassische“ Meta-Analyse der berichteten Effektmaße für die Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsendpunkte wird als nachrangig gegenüber der IPD-Meta-Analyse betrachtet [39]. Eine graphische Darstellung der Studieneffekte mit Forest Plots, wie bei „klassischen“ Meta-Analysen, erfolgt bei diesem Vorgehen nicht. Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

4.3.1.3.2.1 Fragestellung 1

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalyse TDI Responder – Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

Es wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region festgestellt (Tabelle 4-176). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen nicht dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5. Da auch kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region für die IPD-Meta-Analyse festgestellt wurde, werden die Ergebnisse hier nicht dargestellt und sind in Modul 5 abgelegt.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
	Stufe II+III	p=0,617	p=0,456	p=0,5773	
	Stufe II	p=0,784	p=0,593	p=0,5624	
	Stufe III	p=0,639	p=0,749	p=0,5866	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II+III	p=0,552	p=0,408		
	Stufe II	p=0,558	p=0,760		
	Stufe III	p=0,800	p=0,411		
M/40464/30 + LAC-MD-31					
	Stufe II+III	p=0,521	p=0,866		
	Stufe II	p=0,676	p=0,925		
	Stufe III	p=0,610	p=0,627		
LAC-MD-36					
	Stufe II+III	p=0,672	p=0,564		
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T10_GBA_6.pdf: (M/40464/30: Tabelle 10.5.1.; 10.5.4.; 10.5.7.; 10.8.1.; 10.8.4.; 10.8.7.; 10.14.1.; 10.14.4.; 10.14.7., LAC-MD-31: 10.6.1.; 10.6.4.; 10.6.7.; 10.9.1.; 10.9.4.; 10.9.7., M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 10.4.1., 10.4.4., 10.4.7., 10.7.1., 10.7.4., 10.7.7.); T59_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 59.2.1., 59.3.1.)					

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalyse TDI-Gesamtscore - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

Es wurde kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region festgestellt (

Tabelle 4-181). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen nicht dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für TDI-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III		p=0,6791	p=0,3624	p=0,3346	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III		p=0,2056	p=0,3676		
Stufe II		p=0,3644	p=0,2391		
Stufe III		p=0,4174	p=0,9336		
M/40464/30 + LAC-MD-31*					
Stufe II+III		p=0,521	p=0,918		
Stufe II		p=0,532	p=0,307		
Stufe III		p=0,795	p=0,245		
LAC-MD-36					
Stufe II+III		p=0,883	p=0,701		
* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.					
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T16_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 16.5.2., 16.8.2., 16.10.2.; LAC-MD-31: 16.6.2., 16.6.6., 16.6.10., 16.9.2., 16.9.6., 16.9.10.; M740464/30+LAC-MD-31: Tabelle 16.4.2, 16.4.6, 16.4.10, 16.7.2, 16.7.6, 16.7.10) T16_GBA_3.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 16.16.12.)					

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalyse E-RS-Responder - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

In der Studie ACLIFORM ergibt der Interaktionstest einen Beleg in der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) bzw. Hinweise in den Subgruppen nach COPD-Schweregrad (Stufe II, Stufe III) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter (vgl. Tabelle 4-182). In der Studie AUGMENT wurde kein Hinweis auf Effektmodifikation bzgl. Alter festgestellt. In der IPD-Meta-Analyse der beiden pivotalen Studien wurde ebenfalls ein Beleg in der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) bzw. Hinweise in den Subgruppen nach COPD-Schweregrade (Stufe II, Stufe III) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter festgestellt. In der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis in der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) auf Effektmodifikation bzgl. Alter. Folglich werden für die Ergebnisse des Endpunktes E-RS-Responder der Studien ACLIFORM, LAC-MD-36 und die IPD-Meta-Analyse Subgruppenanalysen nach Alter dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde nur in der IPD-Meta-Analyse in der Gruppe der Patienten der Stufe III festgestellt (vgl. Tabelle 4-182). Hier liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p \leq 0,2$) vor. Folglich wird die IPD-Meta-Analyse für E-RS Responder für die Patienten der Stufe III nach Subgruppen bzgl. des Merkmals Geschlecht dargestellt.

Effektmodifikation bzgl. Region

Für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) ergibt der Interaktionstest einen Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. Region (vgl. Tabelle 4-182). Die einzelne Betrachtung der Stufe II und Stufe III Patienten ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Folglich werden für die Studie ACLIFORM die Ergebnisse für E-RS-Responder für die Patienten der Stufe II+III Subgruppenanalysen nach Region dargestellt.

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
	Stufe II+III	p= 0,027	p=0,874	p= 0,112
	Stufe II	p= 0,083	p=0,207	p= k.A.
	Stufe III	p= 0,142	p= k.A.	p= k.A.
AUGMENT (LAC-MD-31)				
	Stufe II+III	p=0,297	p=0,474	
	Stufe II	p=0,381	p=0,746	
	Stufe III	p=0,625	p=0,314	

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)*				
	Stufe II + III	p= <u>0,020</u>	p=0,623	
	Stufe II	p= 0,072	p=0,574	
	Stufe III	p= 0,169	p= 0,103	
LAC-MD-36				
	Stufe II+III	p= 0,180	p=0,935	
<p>fett: Hinweis auf Effektmodifikation fett und unterstrichen: Beleg für Effektmodifikation k.A. = Interaktionswerte konnten aufgrund der kleinen Fallzahl nicht berechnet werden * Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf; T61_GBA_1 Tabelle 61.2.1 und 61.3.1 (M/40464/30: Tabelle 47.5.1.; 47.5.4.; 47.5.7.; 47.8.1.; 47.8.4; 47.8.7; 47.13.1.; 47.13.4.; 47.13.7.) (LAC-MD-31: Tabelle 47.6.1.; 47.6.4.; 47.6.7.; 47.9.1.; 47.9.4; 47.9.7.) (M/40464/30 +LAC-MD-31: Tabelle 47.4.1.; 47.4.4.; 47.4.7.; 47.7.1.; 47.7.4.; 47.7.7.)</p>				

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^b			
< 65	107/107 51 (48,1)	107/108 52 (48,6)	1,17 [0,61; 2,24] 0,632
≥ 65	75/75 48 (64,9)	87/87 31 (36,5)	3,64 [1,69;7,85] 0,001
Interaktionstest:			p=0,027
Stufe II ^b			
< 65	73/73 34 (47,2)	69/70 35 (50,7)	0,93 [0,41;2,12] 0,861
≥ 65	51/51 33 (66,0)	62/62 24 (40,0)	2,84 [1,09;7,39] 0,032

Interaktionstest:

$p=0,083$

Stufe III^b			
< 65	34/34 17 (50,0)	38/38 17 (44,7)	1,76 [0,58;5,32] 0,317
≥ 65	24/24 15 (62,5)	25/25 7 (28,0)	6,72 [1,65;27,42] 0,008
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,142</i>
LAC-MD-36			
Stufe II+III			
< 65	59/110 33 (55,9)	62/111 33 (55,0)	1,22 [0,26; 5,65] 0,799
≥ 65	49/101 21 (42,9)	47/87 21 (45,7)	0,25 [0,04; 1,42] 0,118
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,180</i>
AUGMENT (LAC-MD-31) und ACLIFORM (M/40464/30)*			
Stufe II+III^b			
< 65	217/217 97 (45,1)	218/219 106 (49,1)	1,19 [0,75;1,91] 0,463
≥ 65	176/176 100 (57,1)	174/174 59 (34,5)	2,78 [1,63;4,74] <0,001
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,020</i>
Stufe II^b			
< 65	148/148 61 (41,8)	142/143 73(52,1)	0,89 [0,49;1,61] 0,690
≥ 65	113/113 61 (54,5)	119/119 40 (34,5)	2,02 [1,03;3,96] 0,040
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,072</i>
Stufe III^b			
< 65	69/69 36 (52,2)	76/76 33 (43,4)	2,05 [0,93;4,51] 0,075
≥ 65	63/63 39 (61,9)	55/55 19 (34,5)	4,79 [1,91;12,02] <0,001
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,169</i>

<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen)</p> <p>N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.PDF Tabelle 28.6.1, 28.36.1 und 28.66; 28.2.1, 28.32.1 und 28.62.11; T27_GBA_1 Tabelle 27.2.2 und 27.3.1)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf ; (M/40464/30: 47.5.1.; 47.5.3.; 47.5.4.; 47.5.6.; 47.5.7.; 47.5.9.); (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 47.4.1.; 47.4.3.; 47.4.4.; 47.4.6., 47.4.7.; 47.4.9.); T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 61.2.1., 61.2.3.)</p>
--

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Alter

Sowohl in der Studie ACLIFORM als auch in der IPD-Meta-Analyse zeigen sich unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, sowohl für jüngere (<65) als auch für ältere (≥ 65) Patienten höhere Raten an E-RS-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese sind bei den älteren Patienten (≥ 65) signifikant ($p \leq 0,05$). In der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ist bei den jüngeren (<65) Patienten eine höhere Raten an E-RS-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol festzustellen. In der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65) was der Effekt umgekehrt Der Effekt ist in beiden Altersgruppen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Alter

Die dargestellten Subgruppenanalysen der pivotalen Studien zeigen einen vom COPD-Schweregrad unabhängigen Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse. Der Einfluss wurde bei der gesamten Patientenpopulation II+III als Beleg ($p \leq 0,05$) und bei den Subgruppen nach Schweregrad als Hinweis ($p \leq 0,2$) identifiziert. Zusammenfassend kann vermutet werden, dass das Alter ein relevanter Effektmodifikator ist. Ältere (≥ 65) Patienten könnte dabei unabhängig vom Schweregrad mehr als jüngere (<65) Patienten von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol profitieren. Allerdings zeigte sich in der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ein gegenläufiger Effekt, sodass der wahre Einfluss des Alters nicht mit Sicherheit abgeleitet werden kann.

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Geschlecht

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe III ^b			
Männlich	78/78 44 (56,4)	81/81 26 (32,1)	4,33 [2,01; 9,33] 0,0002
Weiblich	54/54 31 (57,4)	50/50 26 (52,0)	1,55 [0,59;4,08] 0,373
Interaktionstest:			$p=0,103$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.66.1)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf ; (M/40464/30+ LAC-MD-31: Tabelle 47.7.7. und Tabelle 47.7.9)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Patienten mit einer COPD der Schweregrad-III-in der IPD-Meta-Analyse zeigt unabhängig vom Geschlecht der Patienten höhere Raten an E-RS-Respondern unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese sind jedoch nur bei männlichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Geschlecht

Die dargestellten Subgruppenergebnisse zeigen einen vom Schweregrad abhängigen Einfluss des Geschlechts bei Patienten des Schweregrades III auf die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse. Dabei weisen in COPD-Stufe III nur die männlichen Patienten eine signifikant höhere Rate an E-RS-Respondern auf. Allerdings handelt es sich hierbei nur um einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. In den übrigen Schweregraden konnte keine Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts festgestellt werden. Da die

Effekte in beiden Gruppen gleichgerichtet sind und zudem auch keine medizinische Rationale zu solch einer Effektmodifikation vorliegt wird aus der Analyse kein Einfluss auf die Ableitung der Zusatznutzens abgeleitet., muss hier vielmehr auf das Problem des multiplen Testens verwiesen werden. Da nur ein Hinweis auf Effektmodifikation in einer Schweregradstufe (Stufe III) festgestellt wurde, gilt der Einfluss des Geschlechts als unsicher.

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Region

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+ III ^b			
CEE	55/55 21 (39,6)	65/66 27 (42,2)	0,86 [0,35;2,09] 0,740
WEU	72/72 48 (66,7)	72/72 32 (45,1)	2,15 [0,94;4,90] 0,070
RW1	55/55 30 (54,5)	57/57 24 (42,1)	3,18 [1,31;7,75] 0,011
<i>Interaktionstest:</i>			$p=0,112$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T64_GBA_1 Tabelle 64.2) CEE = Zentral- und Osteuropa (Details vgl. Abschnitt 4.2.5.5) WEU = Westeuropa (Details vgl. Abschnitt 4.2.5.5) RW1 = Restliche Welt (Details vgl. Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores ≥ 2 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Datenquellen: Zusatzauswertungen;T47_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 47.13.1. und 47.13.3.)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM bzgl. der Region zeigt bei den Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) in den Region CEE weniger und in den Regionen WEU und RW1 mehr E-RS-Responder unter Acridiniumbromid/Formoterol. Dieser Effekt ist nur in der Region RW1 signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die dargestellte Subgruppenanalyse zeigt einen Hinweis auf einen Einfluss des Faktors Region auf die Ergebnisse des E-RS-Gesamtscore. So scheinen Patienten der Regionen WEU und RW1 stärker von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu profitieren als Patienten der Region CEE. Da der Effekt keinen Einfluss auf die für uns relevante Region hat, wird dieser Befund keinen Einfluss für die Ableitung der Zusatznutzens haben.

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalyse E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot – Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

In den Subgruppenanalysen wurde nur in der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien bei der gesamten Patientengruppe der Stufe II+III ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter festgestellt. Folglich werden nur für die IPD-Meta-Analyse Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts konnte nicht festgestellt werden. Folglich werden keine Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Geschlecht dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse finden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) ergibt der Interaktionstest einen Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. Region (vgl. Tabelle 4-186). Die einzelne Betrachtung der Stufe II ergibt einen Hinweis auf Effektmodifikation bzgl. des Merkmals Region. Folglich werden für die Studie ACLIFORM für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) und der Stufe II Subgruppenanalysen nach Region dargestellt.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				

Stufe II+III	p=0,293	p=0,581	p=0,189	
Stufe II	p=0,325	p=0,150	p=0,116	
Stufe III	p=0,623	p= 0,214	p= k.A.	
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II+III	p=0,242	p=0,791		
Stufe II	p=0,356	p=0,908		
Stufe III	p=0,479	p=0,588		
LAC-MD-36				
Stufe II+III	p=0,952	p=0,552		
Stufe II	p=0,394	p=0,249		
Stufe III	p=0,222	p=0,507		
M/40464/30 + LAC-MD-31				
Stufe II + III	p=0,109	p=0,907		
Stufe II	p=0,202	p=0,427		
Stufe III	p=0,345	p=0,382		
<p>fett: Hinweis auf Effektmodifikation fett und unterstrichen: Beleg für Effektmodifikation</p> <p>k.A. = Interaktionswerte konnten nicht berechnet werden</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf</p> <p>(M/40464/30: Tabelle: 47.18.1., 47.18.4., 47.18.7., 47.21.1., 47.21.4., 47.21.7., 47.26.1., 47.26.4., 47.26.7.)</p> <p>(LAC-MD-31: Tabelle 47.19.1., 47.19.4., 47.19.7., 47.22.1., 47.22.4., 47.22.7.)</p> <p>(M/40464/30 +LAC-MD-31: Tabelle 47.17.1., 47.17.4., 47.17.7., 47.20.1., 47.20.4., 47.20.7.)</p> <p>T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: 61.6.4., 61.6.1., 61.6.7., 61.7.1., 61.7.4., 61.7.7.)</p>				

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
AUGMENT (LAC-MD-31) und ACLIFORM (M/40464/30)*			
Stufe II+III ^b			
< 65	217/217 97 (45,1)	218/219 90 (41,7)	1,16 [0,71;1,88] 0,553

≥ 65	176/ 176 92 (52,6)	174/ 174 53 (31,0)	2,11 [1,22; 3,66] 0,008
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,109</i>
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.2.1; T27_1 Tabelle 27.1.1)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores ≤ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf ; (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle: 47.17.1., 47.17.3.)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Alter

In der IPD-Meta-Analyse zeigt sich, sowohl für jüngere (<65) als auch für ältere (≥ 65) Patienten, eine gleichgerichtete höhere Rate an E-RS-Respondern unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Der Unterschied ist bei den älteren Patienten (≥ 65) signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Alter

Die dargestellte Subgruppenanalyse für die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse weist auf den Einfluss des Alters hin ($p \leq 0,2$). Der Effekt der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol ist bei älteren (≥ 65) Patienten deutlicher ausgeprägt als bei jüngeren (<65) Patienten. Da es sich allerdings nur um einen Hinweis aus einer Studie handelt und die Effekte gleichgerichtet sind, wird aus der Analyse kein Einfluss auf die Ableitung der Zusatznutzens abgeleitet.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Region

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			

Stufe II+III ^b			
CEE	55/55 19 (35,8)	65/66 24 (37,5)	0,76 [0,29; 1,98] 0,569
WEU	72/72 44 (61,1)	72/72 28 (39,4)	1,97 [0,82; 4,75] 0,130
RW1	55/55 29 (52,7)	57/57 19 (33,3)	2,46 [0,95; 6,37] 0,063
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,189</i>
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T64_GBA_1 Tabelle 64.1)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Region erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores ≤ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle: 47.26.1. und 47.26.3.)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) ergibt der Interaktionstest einen Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. Region. Die Rate von E-RS-Respondern ist unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol in der Region CEE niedriger und in den Regionen WEU und RW1 höher. Diese Effekte sind jedoch nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die dargestellte Subgruppenanalyse weist auf den Einfluss der Region auf die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse hin ($p \leq 0,2$). So scheinen Patienten der Regionen WEU und RW1 stärker von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu profitieren als Patienten der Region CEE. Da der Effekt eine Komponente der E-RS-Responder ist und die Ergebnisse in den Subgruppen nicht signifikant sind, hat dieser Befund kein Einfluss für die Ableitung der Zusatznutzens.

4.3.1.3.2.1.5 Subgruppenanalyse E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf – Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

In der Studie ACLIFORM ergibt der Interaktionstest Hinweise (Gesamtpopulation Stufe II+III sowie Subgruppe der COPD-Stufe III) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter für den Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf (vgl. Tabelle 4-183). In der Studie AUGMENT ergibt der Interaktionstest einen Hinweis für die Subgruppe der COPD-Stufe II auf Effektmodifikation bzgl. Alter. In der IPD-Meta-Analyse wurden Hinweise (Gesamtpopulation Stufe II+III sowie Subgruppe der COPD-Stufe II) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter festgestellt (vgl. Tabelle 4-183). Folglich werden die Ergebnisse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und die IPD-Meta-Analyse die entsprechenden Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

In der Subgruppenanalyse wurde in der IPD-Meta-Analyse in dem Endpunkt „E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf“ bei den Patienten der COPD-Stufe III ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. Geschlechts festgestellt (vgl. Tabelle 4-189). Folglich werden nur für die IPD-Meta-Analyse die Subgruppenergebnisse bzgl. des Merkmals Geschlecht dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse finden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Eine Effektmodifikation bzgl. des Merkmals Region konnte nicht festgestellt werden (vgl. Tabelle 4-189). Folglich werden keine Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Region dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
	Stufe II+III	p=0,118	p=0,227	p=0,228
	Stufe II	p=0,421	p=0,835	p=k.A.
	Stufe III	p=0,074	p=k.A.	p= k.A.
AUGMENT (LAC-MD-31)				
	Stufe II+III	p=0,494	p=0,915	
	Stufe II	p=0,093	p=0,824	

Stufe III	p=0,296	p=0,500	
LAC-MD-36			
Stufe II+III	p=0,262	p=0,347	
M/40464/30 + LAC-MD-31			
Stufe II + III	p=0,097	p=0,452	
Stufe II	p=0,112	p=1,000	
Stufe III	p=0,564	p=0,197	
<p>fett: Hinweis auf Effektmodifikation fett und unterstrichen: Beleg für Effektmodifikation</p> <p>k.A. = Interaktionswerte konnten nicht berechnet werden</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle: 47.44.1., 47.44.4., 47.44.7., 47.47.1., 47.47.4., 47.47.7., 47.52.1., 47.52.4., 47.52.7.; LAC-MD-31: Tabelle 47.45.1., 47.45.4., 47.45.7., 47.48.1., 47.48.4., 47.48.7.; M/40464/30 +LAC-MD-31: Tabelle 47.43.1., 47.43.4., 47.43.7., 47.46.1., 47.46.4., 47.46.7.); T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: 61.14.1., 61.15.1.)</p>			

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^b			
< 65	107/107 48 (45,3)	107/108 41 (38,3)	1,12 [0,59; 2,11] 0,729
≥ 65	75/75 45 (60,8)	87/87 31 (36,5)	2,45 [1,16; 5,17] 0,019
Interaktionstest:			$p=0,118$
Stufe III ^b			
< 65	34/34 15 (44,1)	38/38 15 (39,5)	1,36 [0,43; 4,24] 0,599
≥ 65	24/24 16 (66,7)	25/25 6 (24,0)	7,51 [1,69; 33,44] 0,008
Interaktionstest:			$p=0,074$
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II			
< 65	75/75 27 (36,5)	73/73 30 (42,3)	0,91 [0,39; 2,11] 0,827
≥ 65	62/62 24 (38,7)	57/57 9 (16,1)	2,73 [1,05; 7,11] 0,040
Interaktionstest:			$p=0,093$
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)*			
Stufe II+III ^b			
< 65	217/217 91 (42,3)	218/219 81 (37,5)	1,38 [0,88; 2,18] 0,165

≥ 65	176/ 176 89 (50,9)	174/ 174 50 (29,2)	2,48 [1,48; 4,16] 0,001
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,097</i>
Stufe II ^b			
< 65	148/ 148 60 (41,1)	142/ 143 56 (40,0)	0,97 [0,55; 1,70] 0,901
≥ 65	113/ 113 53 (47,3)	119/ 119 34 (29,3)	1,93 [1,02; 3,64] 0,043
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,112</i>
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.6.1, 28.66.1, 28.40.1, 28.2.1 und 28.32.1; T27_GBA_1 Tabelle 27.2.1 und 27.3.1)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores ≤0,7 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf ; (M/40464/30: Tabelle 47.44.1. 47.44.3., 47.44.7., 47.44.9.; LAC-MD-31: 47.45.4., 47.45.6. M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 47.43.1., 47.43.3., 47.43.4., 47.43.6.)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Alter

In der Studie ACLIFORM und der IPD-Meta-Analyse zeigen sich unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, sowohl für jüngere (<65) als auch für ältere (≥ 65) Patienten gleichgerichtet höhere Raten an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Effekte sind bei den älteren Patienten (≥ 65) signifikant (p≤0,05).

In der Studie AUGMENT zeigt sich für jüngere (<65) eine niedrigere und für ältere (≥ 65) Patienten eine höhere Rate an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Effekt ist jedoch nur bei den älteren Patienten (≥ 65) signifikant (p≤0,05).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Alter

Die dargestellten Subgruppenanalysen weisen auf einen - vom COPD-Schweregrad unabhängigen - Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse für Symptomkomplex Husten und Auswurf hin ($p \leq 0,2$). Ältere (≥ 65) Patienten profitieren dabei mehr als jüngere (< 65) Patienten von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol. Da es sich allerdings nur um einen Hinweis handelt und die Effekte vorwiegend gleichgerichtet zum Nutzen von Acridiniumbromid/Formoterol sind, hat die Analyse kein Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Geschlecht

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)*			
Stufe III ^b			
Männlich	78/78 42 (53,8)	81/81 23 (28,4)	4,10 [1,90; 8,89] <0,001
Weiblich	54/54 25 (46,3)	50/50 18 (36,0)	1,83 [0,70; 4,77] 0,217
Interaktionstest:			$p=0,197$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.pdf Tabelle 28.62.1; T27_GBA_1 Tabelle 27.1.2)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Geschlecht erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores $\leq 0,7$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.</p>			
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 47.46.7., 47.46.9.)			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Geschlecht

In der IPD-Meta-Analyse zeigen sich bei Patienten der Stufe III unabhängig vom Geschlecht, sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten höhere Raten an E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Husten und Auswurf unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Effekt ist bei den männlichen Patienten besonders stark ausgeprägt und signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Geschlecht

Die dargestellte Subgruppenanalyse weist auf den Einfluss des Merkmals Geschlecht auf die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse hin ($p \leq 0,2$). Männliche Patienten scheinen von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol stärker zu profitieren als weibliche Patienten. Da es sich allerdings nur um einen Hinweis handelt und die Effekte gleichgerichtet zum Nutzen von Acridiniumbromid/Formoterol sind, hat die Analyse kein Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.2.1.6 Subgruppenanalyse E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome– Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

In den Subgruppenanalysen wurde nur in der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 für den Endpunkt E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome ein Hinweis ($p < 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter festgestellt. Folglich werden nur für diese Studie Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde nicht festgestellt. Folglich werden keine Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Geschlecht dargestellt. Die Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Für die Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) ergibt der Interaktionstest einen Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation bzgl. Region (vgl. Tabelle 4-188). Folglich werden für die Studie ACLIFORM für die Patienten der Stufe II+III Subgruppenanalyse nach Region dargestellt.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III		p=0,264	p=0,987	p=0,034	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III		p=0,511	p=0,814		
LAC-MD-36					
Stufe II+III		p=0,103	p=0,568		
M/40464/30 + LAC-MD-31					
Stufe II + III		p=0,605	p=0,837		
fett: Hinweis auf Effektmodifikation fett und unterstrichen: Beleg für Effektmodifikation k.A. = Interaktionswerte konnten nicht berechnet werden Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle: 47.31.1., 47.34.1., 47.39.1.; LAC-MD-31: Tabelle 47.32.1., 47.35.1.) (M/40464/30 +LAC-MD-31: Tabelle 47.30.1., 47.33.1.) T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 61.10.1., 61.11.1.)					

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Alter

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^b			
< 65	59/110 33 (55,9)	62/111 25 (41,7)	6,67 [1,44; 30,85] 0,015
≥ 65	49/101 17 (34,7)	47/87 12 (26,1)	0,92 [0,15; 5,69] 0,925
Interaktionstest:			p=0,103

N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 bzw. 52 Wochen)
 N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T27_GBA_1 Tabelle 27.3.1)

a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)
es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt

b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)

c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Subscores $\leq 0,7$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC} -Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)

d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS} -Population (vgl. Abschnitt 4.2)

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle: 47.39.1., 47.39.3.)
T61_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 61.10.1., 61.10.3.)

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Alter

In der Studie LAC-MD-36 ergibt der Interaktionstest für die Patienten der Stufe II+III einen Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. Alter. Die Rate von E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Brustsymptome ist unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol unabhängig vom Alter der Patienten höher. Bei den Patienten <65 Jahren ist dieser Effekt signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Alter

Die dargestellten Subgruppenanalysen weist bei der Studie LAC-MD-36 auf einen Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse hin ($p \leq 0,2$). So scheinen Patienten <65 Jahren stärker von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu profitieren als die Patienten ≥ 65 Jahren. Da es sich allerdings nur um einen Hinweis handelt und die Effekte gleichgerichtet zum Nutzen von Acridiniumbromid/Formoterol sind, hat die Analyse kein Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Region

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II+III ^b			
CEE	55/55 17 (32,1)	65/66 26 (40,6)	0,54 [0,22; 1,37] 0,196

WEU	72/72 39 (54,2)	72/72 30 (42,3)	1,73 [0,75; 3,95] 0,196
RW1	55/55 29 (52,7)	57/57 20 (35,1)	2,98 [1,18; 7,54] 0,021
<i>Interaktionstest:</i>			<i>p=0,034</i>
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert nach 24 Wochen N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle:T64_GBA_1 Tabelle 64.2) CEE = Zentral- und Osteuropa (Details vgl. 4.2.5.5) WEU = Westeuropa (Details vgl. 4.2.5.5) RW1 = Restliche Welt (Details vgl. 4.2.5.5)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Region erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores $\leq 0,7$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T47_GBA_2.pdf ; (M/40464/30: Tabelle: 47.39.1., 47.39.3.)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Für die Patienten der Stufe II+III ergibt der Interaktionstest einen Beleg ($p \leq 0,05$) auf Effektmodifikation bzgl. Region. Die Rate von E-RS-Respondern für den Symptomkomplex Brustsymptome ist unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol in der Region CEE niedriger und in den Regionen WEU und RW1 höher. In der Region RW1 ist dieser Effekt signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die dargestellten Subgruppenanalysen weist einen Einfluss der Region auf die Ergebnisse der E-RS-Responderanalyse nach ($p \leq 0,05$). So scheinen Patienten der Region RW1 stärker von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu profitieren als die Patienten der Region CEE und WEU. Da der Effekt eine Komponente der schon dargestellten E-RS-Responder ist, hat diesen Befund kein weiterer Einfluss für die Ableitung der Zusatznutzens.

4.3.1.3.2.1.7 Subgruppenanalyse E-RS-Gesamtscore - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

In der Studie ACLIFORM ergibt der Interaktionstest für die Patienten der Stufe II+III einen Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter (vgl. Tabelle 4-191).

In der Studie AUGMENT, LAC-MD-36 und in der IPD-Meta-Analyse wurden keine Hinweise auf Effektmodifikation bzgl. Alter festgestellt. Folglich wird die Subgruppenanalyse nach Altersgruppen nur für die Studie ACLIFORM dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

In der Studie ACLIFORM und in der IPD-Meta-Analyse ergibt der Interaktionstest für den Endpunkt E-RS-Gesamtscore in der Subgruppe der Patienten der COPD-Stufe II und Stufe III jeweils einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p \leq 0,2$) bzgl. Geschlecht (vgl. Tabelle 4-191).

In den Studien AUGMENT und LAC-MD-36 wurden keine Hinweise auf Effektmodifikation bzgl. Geschlecht festgestellt. Folglich werden nur für die Studie ACLIFORM und für die IPD-Meta-Analyse die Subgruppenanalysen nach Geschlecht jeweils für die Patientengruppen Stufe II und Stufe III dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

In der Studie ACLIFORM ergab der Interaktionstest für alle Patientengruppen einen Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. Region (vgl. Tabelle 4-191). Folglich werden für alle Patientengruppen die Subgruppenanalysen nach Region dargestellt.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
	Stufe II+III	p=0,1866	p=0,9531	p=0,0572
	Stufe II	p=0,3386	p=0,1679	p=0,1561
	Stufe III	p=0,2908	p=0,0932	p=0,0590
AUGMENT (LAC-MD-31)				
	Stufe II+III	p=0,8867	p=0,6617	
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)				
	Stufe II+III	p=0,2856	p=0,6913	
	Stufe II	p=0,5659	p=0,1223	
	Stufe III	p=0,3134	p=0,1542	
LAC-MD-36				
	Stufe II+III	p=0,2564	p=0,7678	

fett: Hinweis auf Effektmodifikation

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T30_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 30.5.2., 30.5.6., 30.5.10., 30.8.2., 30.8.6. und 30.8.10; LAC-MD-31: Tabelle 30.6.2., 30.9.2.; M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 30.4.2., 30.4.6., 30.4.10., 30.7.2., 30.7.6. und 30.7.10), T30_GBA_3 (LAC-MD-36: Tabelle 30.15.2., 30.16.2.)

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe ^a Subgruppe	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^b					
<65 Jahre	12,88 (0,64) [106] 10,51 (0,62) [107]	-2,471 [106] [-3,23; -1,71] <0,0001	13,01 (0,59) [108] 10,86 (0,63) [107]	-2,168 [107] [-2,93; -1,41] <0,0001	-0.304 [-1,38; 0,77] 0,5785
≥65 Jahre	13,14 (0,74) [74] 10,04 (0,70) [75]	-3,171 [74] [-4,08; -2,26] <0,0001	12,11 (0,73) [85] 10,54 (0,66) [87]	-1,760 [87] [-2,61; -0,91] <0,0001	-1,412 [-2,66; -0,16] 0,0266
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1866</i>
<p>N = Anzahl der Patienten mit einem E-RS-Wert zu Studienbeginn</p> <p>N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T27_1 Tabelle 27.2.2)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T30_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 30.5.1. – 30.5.4.)</p>					

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt sowohl bei jüngeren (<65) als auch bei älteren (≥ 65) Patienten eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores im Vergleich zu Formoterol. Diese Reduktion ist jedoch nur älteren (≥ 65) Patienten signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

In der dargestellten Subgruppenergebnisse zeigte sich ein Einfluss des Alters auf die Ergebnisse des E-RS-Gesamtscores. Dabei scheinen ältere (≥ 65) Patienten etwas stärker von einer Behandlung mit Acridiniumbromid/Formoterol zu profitieren als jüngere (<65) Patienten. Da es sich allerdings nur um einen Hinweis handelt und die Effekte gleichgerichtet zum Nutzen von Acridiniumbromid/Formoterol sind, hat die Analyse keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe ^a Subgruppe	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II ^a					
männlich	12,35 (0,76) [77] 10,16 (0,71) [78]	-2,234 [78] [-3,07; -1,40] <0,0001	11,99 (0,71) [83] 9,73 (0,61) [84]	-2,239 [85] [-3,14; -1,52] <0,0001	0,095 [-1,07; 1,26] 0,8729
weiblich	12,18 (0,91) [45] 9,0 (0,82) [46]	-3,446 [46] [-4,55; -2,34] <0,0001	11,13 (0,80) [47] 9,26 (0,91) [47]	-2,179 [47] [-3,26; -1,10] <0,0001	-1,267 [-2,81; 0,28] 0,1081
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1679</i>
Stufe III ^a					
männlich	14,26 (0,88) [46] 11,07 (0,89) [46]	-3,219 [46] [-4,47; -1,97] <0,0001	14,83 (0,93) [48] 13,68 (1,0) [48]	-1,040 [48] [-2,27; 0,19] 0,0973	-2,179 [-3,93; -0,43] 0,0151
weiblich	15,19 (2,10) [12] 13,51 (2,39) [12]	-1,576 [12] [-4,03; 0,88] 0,2077	13,62 (1,83) [15] 11,28 (1,57) [15]	-2,602 [15] [-4,82; -0,39] 0,0215	1,026 [-2,28; 4,34] 0,5419
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0932</i>

ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)*					
Stufe II ^a					
männlich	11,49 (0,50) [154]	-2,060 [156]	10,99 (0,54) [154]	-1,985 [158]	-0,075
	9,36 (0,47) [156]	[-2,67; -1,45]	9,05 (0,48) [157]	[-2,59; -1,38]	[-0,94; 0,79]
		<0,0001		<0,0001	0,8647
weiblich	11,24 (0,63) [104]	-2,933 [105]	10,40 (0,61) [103]	-1,785 [104]	-1,149
	8,48 (0,56) [105]	[-3,69; -2,18]	8,89 (0,64) [104]	[-2,53; -1,04]	[-2,20; -0,09]
		<0,0001		<0,0001	0,0330
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1223</i>
Stufe III ^a					
männlich	13,45 (0,68) [78]	-2,885 [78]	14,03 (0,67) [81]	-0,808 [81]	-2,077
	10,66 (0,68) [78]	[-3,79; -1,98]	13,07 (0,72) [81]	[-1,69; 0,08]	[-3,34; -0,81]
		<0,0001		0,0733	0,0013
weiblich	13,12 (0,83) [54]	-3,256 [54]	12,88 (0,91) [50]	-2,655 [50]	-0,601
	9,75 (0,86) [54]	[-4,37; -2,15]	10,22 (0,79) [50]	[-3,81; -1,50]	[-2,19; 0,99]
		<0,0001		<0,0001	0,4574
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1542</i>
N = Anzahl der Patienten mit einem E-RS-Wert zu Studienbeginn					
N _{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T28_GBA_3.PDF Tabelle 28.5.1 und 28.9.1; T27_1 Tabelle 27.2.2 und 27.1.2)					
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt					
b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Geschlecht erweiterten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2)					
c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N _{FAS} -Population (vgl. Abschnitt 4.2)					
* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.					
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T30_GBA_2.pdf (LAC-30: Tabelle 30.8.5., 30.8.6, 30.8.8-30.8.10 und 30.8.12.; M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 30.7.5. – 30.7.6, 30.7.8-30.7.10 und 30.7.12)					

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse für E-RS-Gesamtscore der Studie ACLIFORM bzgl. des Geschlechts zeigt heterogene Ergebnisse zwischen Patienten in Stufe II und Stufe III. Während in der Stufe II nur weibliche Patienten einen numerischen Vorteil gegenüber Formoterol aufweisen, erreichen in Stufe III nur die männlichen Patienten einen signifikanten ($p \leq 0,05$) Vorteil. Dagegen haben in der COPD-Stufe II männliche Patienten einen numerischen Vorteil von Formoterol und in Stufe III die weiblichen Patientinnen, ohne dabei Signifikanz zu erreichen ($p > 0,05$).

Der Einfluss des Geschlechts ist in der Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls sichtbar. Es wird für beide Geschlechter ein Vorteil gegenüber Formoterol beobachtet, der in Stufe II bei weiblichen Patienten und in Stufe III bei männlichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$) ist.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse lassen sich keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Wirksamkeit im Endpunkt E-RS-Gesamtscore ableiten.

Tabelle 4-194: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für E-RS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Region

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	Mittelwerte	Veränderung zur Baseline	
COPD-Stufe ^a Subgruppe	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	E-RS _{Baseline} (SE) [N] E-RS _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^a					
CEE	12,66 (0,97) [53] 11,41 (0,96) [55]	-1,595 [55] [-2,65; -0,54] 0,0032	12,29 (0,72) [65] 10,15 (0,67) [65]	-2,237 [66] [-3,20; -1,28] <0,0001	0,642 [-0,79; 2,07] 0,3782
WEU	12,12 (0,78) [72] 8,78 (0,74) [72]	-3,514 [72] [-4,43; -2,60] <0,0001	10,89 (0,80) [71] 8,89 (0,79) [72]	-2,481 [72] [-3,41; -1,55] <0,0001	-1,033 [-2,33; 0,27] 0,1197
RW1	14,44 (0,72) [55] 11,23 (0,65) [55]	-2,887 [55] [-3,93; -1,85] <0,0001	15,15 (0,78) [57] 13,66 (0,78) [57]	-1,111 [57] [-2,14; -0,09] 0,0337	-1,776 [-3,23; -0,32] 0,0170
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0572</i>
Stufe II ^a					
CEE	11,19 (1,17) [35] 10,05 (1,10) [37]	-1,855 [37] [-3,09; -0,62] 0,0034	11,93 (0,86) [47] 9,66 (0,78) [47]	-2,287 [48] [-3,37; -1,21] <0,0001	0,432 [-1,21; 2,07] 0,6059
WEU	12,61 (0,93) [54] 9,25 (0,87) [54]	-3,251 [54] [-4,25; -2,25] <0,0001	9,77 (0,78) [55] 7,35 (0,65) [56]	-3,130 [56] [-4,13; -2,13] <0,0001	-0,121 [-1,54; 1,30] 0,8673

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RW1	12,94 (0,91) [33] 10,16 (0,79) [33]	-2,606 [33] [-3,88; -1,33] <0,0001	15,03 (1,09) [28] 13,82 (1,17) [28]	-0,666 [28] [-2,05; 0,72] 0,3461	-1,940 [-3,82; -0,06] 0,0432
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1561</i>
Stufe III ^a					
CEE	15,52 (1,53) [18] 14,21 (1,72) [18]	-1,132 [18] [-3,07; 0,81] 0,2520	13,22 (1,30) [18] 11,42 (1,30) [18]	-1,994 [18] [-3,92; -0,07] 0,0425	0,862 [-1,87; 3,60] 0,5356
WEU	10,65 (1,40) [18] 7,38 (1,36) [18]	-4,074 [18] [-6,04; -2,11] <0,0001	14,72 (2,09) [16] 14,28 (2,36) [16]	-0,083 [16] [-2,23; 2,07] 0,9393	-3,991 [-6,90; -1,08] 0,0074
RW1	16,69 (1,04) [22] 12,85 (1,05) [22]	-3,371 [22] [-5,13; -1,61] 0,0002	15,27 (1,14) [29] 13,51 (1,07) [29]	-1,665 [29] [-3,20; -0,13]	-1,706 [-4,04; 0,63] 0,1511
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0590</i>
<p>N = Anzahl der Patienten mit einem E-RS-Wert zu Studienbeginn N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T64_GBA_1 Tabelle 64.2) CEE = Zentral- und Osteuropa (Details vgl. Abschnitt 4.2.5.5) WEU = Westeuropa (Details vgl. Abschnitt 4.2.5.5) RW1 = Restliche Welt (Details vgl. Abschnitt 4.2.5.5) a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Geschlecht erweiterten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2) c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2) Datenquelle: Zusatzauswertungen; T30_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle30.10.1, 30.10.2, 30.10.4-30.10.6, 30.10.8-30.10.10, 30.10.12)</p>					

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM bzgl. der Region zeigt bei den Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) und den Patienten mit COPD-Stufe II in den Region CEE eine leichte Erhöhung und in den Regionen WEU und RW1 eine Reduktion des E-RS Gesamtscore unter Acridiniumbromid/Formoterol. Dieser Effekt ist nur in der Region RW1 signifikant ($p \leq 0,05$).

Bei den Patienten mit der COPD-Stufe III zeigt sich in der Region CEE eine leichte Erhöhung und in den Regionen WEU und RW1 eine Reduktion des E-RS Gesamtscore unter Acridiniumbromid/Formoterol. Dieser Effekt ist nur in der Region WEU signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die dargestellte Subgruppenanalyse zeigt einen Einfluss des Faktors Region auf die Ergebnisse des E-RS-Gesamtscore. So scheinen Patienten der Regionen WEU und RW1 stärker von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zu profitieren als Patienten der Region CEE. Während bei Patienten der Region CEE eine leichte, nicht signifikante Erhöhung des E-RS-Gesamtscore festgestellt wurde konnten in der Region RW1 (Stufe II+III und II) und in der Region WEU (Stufe III) signifikante Reduktionen beobachtet werden. Da der Effekt keinen Einfluss auf die für uns relevante Region hat, wird aus diesem Befund keine Schlussfolgerung für den Zusatznutzens abgeleitet.

4.3.1.3.2.1.8 Subgruppenanalyse Anzahl Patienten mit moderaten Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

Eine Effektmodifikation bzgl. des Alters für den Endpunkt moderate Exazerbationen (HCRU) wurde nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-195). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde in der Studie ACLIFORM für alle drei betrachteten Patientengruppen (gesamt, Schweregrad II und III) festgestellt. Außerdem wurde in Studie LAC-MD-36 bei Patienten der Stufe III sowie bei Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) der Studie LAC-MD-32 eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts festgestellt (vgl. Tabelle 4-195). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Eine Effektmodifikation bzgl. der Region für den Endpunkt moderate Exazerbationen (HCRU) wurde in der Studie ACLIFORM nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-195). Folglich

werden keine Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation(HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II+III		p=0,5273	p=0,0060	p=0,5723
Stufe II		p=0,5461	p=0,0428	p=0,8234
Stufe III		p=0,7468	p=0,1220	p=0,6717
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II+III		p=0,9103	p=0,5152	
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II+III		p=0,5369	p=0,4915	
LAC-MD-36				
Stufe II+III		p=0,9192	p=0,7417	
Stufe II		p=0,5149	p=0,5862	
Stufe III		p=0,2287	p=0,1359	
LAC-MD-32				
Stufe II+III		p=0,2093	p=0,0215	
<p>fett: Hinweis auf Interaktion, fett und unterstrichen: Beleg für Interaktion Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 34.1.2.2.1. - 34.1.2.2.3., 34.1.3.2.1. - 34.1.3.2.3., 34.1.5.2.1. - 34.1.5.2.3; LAC-MD-31: 34.1.2.3.1. und 34.1.3.3.1.; M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 34.1.2.1.1. und 34.1.3.1.1.), T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-32: 40.1.2.2.1. und 40.1.3.2.1.; LAC-MD-36: 40.1.2.1.1., 40.1.2.1.2., 40.1.2.1.3., 40.1.3.1.1., 40.1.3.1.2. und 40.1.3.1.3.)</p>				

Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT nach Geschlecht

Studie	Acidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III						
männlich	124 9 (7,3)	133 11 (8,3)	0,87 [0,35; 2,17] 0,762	0,87 [0,35; 2,16] 0,762	0,88 [0,38; 2,05] 0,762	-0,010 [-0,076; 0,055] 0,762
weiblich	58 0 (0,0)	62 11 (17,7)	0,00	0,12 [0,04; 0,42] <0,001	0,00	-0,177 [-0,273;-0,082] <0,001
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,0060</i>
Stufe II						
männlich	78 3 (3,8)	85 5 (5,9)	0,64 [0,15; 2,77] 0,551	0,65 [0,16; 2,68] 0,549	0,65 [0,16; 2,65] 0,551	-0,020 [-0,086; 0,045] 0,544
weiblich	46 0 (0,0)	47 8 (17,0)	0,00	0,12 [0,03; 0,50] 0,004	0,00	-0,170 [-0,278;-0,063] 0,002
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,0428</i>
Stufe III						
männlich	46 6 (13,0)	48 6 (12,5)	1,05 [0,31; 3,53] 0,937	1,05 [0,31; 3,50] 0,937	1,04 [0,36; 3,00] 0,937	0,005 [-0,130; 0,140] 0,937
weiblich	12 0 (0,0)	15 3 (20,0)	0,00	0,14 [0,01;1,52] 0,107	0,00	-0,200 [-0,402; 0,002] 0,053
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,1220</i>
LAC-MD-36						
Stufe III						
männlich	32 2 (6,3)	33 7 (21,2)	0,25 [0,05; 1,30] 0,099	0,29 [0,07; 1,18] 0,083	0,29 [0,07; 1,31] 0,109	-0,150 [-0,312; 0,013] 0,072
weiblich	42 9 (21,4)	35 7 (20,0)	1,09 [0,36; 3,31] 0,878	1,09 [0,36; 3,27] 0,879	1,07 [0,44; 2,58] 0,878	0,014 [-0,167; 0,196] 0,877
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,1359</i>

LAC-MD-32						
Stufe II+III						
männlich	123 30 (24,4)	67 10 (14,9)	1,84 [0,84; 4,04] 0,130	1,76 [0,85; 3,65] 0,127	1,63 [0,85; 3,13] 0,139	0,095 [-0,020; 0,209] 0,104
weiblich	97 18 (18,6)	48 15 (31,3)	0,50 [0,23; 1,11] 0,089	0,49 [0,21; 1,11] 0,087	0,59 [0,33; 1,07] 0,084	-0,127 [-0,279; 0,025] 0,102
<i>Interaktionstest:</i> ^b						<i>p=0,0215</i>
N: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt						
b: Interaktion bzgl. Geschlecht; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 34.1.3.2.1. – 34.1.3.2.3.), T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 40.1.3.1.3.; LAC-MD-32: Tabelle 40.1.3.2.1.)						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt bei Patienten der gesamten Zielpopulation (Stufe II+III) unabhängig vom Geschlecht einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser ist bei weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$). In der separaten Betrachtung nach Schweregraden ergibt sich ein ähnliches Bild, wobei die männlichen Patienten in Stufe III einen leicht höheren, nicht signifikanten ($p > 0,05$) Anteil von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation aufweisen.

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-36 zeigt sich bei den männlichen Patienten mit einer COPD-Stufe III einen geringeren und bei den weiblichen Patienten einen leicht höheren Anteil von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt hingegen bei den männlichen Patienten beider Schweregrade einen höheren und bei den weiblichen Patienten einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Unterschiede sind ebenfalls nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer sehr kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist. Dies wird insbesondere bei der Studie ACLIFORM deutlich. Hier hatten weibliche Patienten unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol keine einzige moderate COPD-Exazerbation. Die genannten

Limitationen müssen bei der Interpretation der dargestellten Ergebnisse berücksichtigt werden.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen und sind sehr heterogen. Es kann keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungsunterschied gezogen werden.

4.3.1.3.2.1.9 Subgruppenanalyse schwere Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1 Effektmodifikation bzgl. Alter

Eine Effektmodifikation bzgl. des Alters wurde bei den Patienten der Studien AUGMENT und LAC-MD-36 festgestellt. Des Weiteren wurde bei Patienten der COPD-Stufe II und III der Studie LAC-MD-32 eine Effektmodifikation festgestellt. (vgl. Tabelle 4-197). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde in allen vier Studien ACLIFORM, AUGMENT, LAC-MD-36 und LAC-MD-32 festgestellt (vgl. Tabelle 4-197). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Eine Effektmodifikation bzgl. der Region wurde in der Studie ACLIFORM nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-197). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
	Stufe II+III	p=0,4108	p=0,0821	p=0,2490
AUGMENT (LAC-MD-31)				
	Stufe II+III	p=0,1912	p=0,1618	
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)				
	Stufe II+III	p=0,4722	p=0,8799	

LAC-MD-36			
Stufe II+III	p=0,0868	p=0,1413	
LAC-MD-32			
Stufe II+III	p=0,2205	p=0,0426	
Stufe II	_ ¹	_ ²	
Stufe III	p=0,0106	p=0,0340	
<p>fett: Hinweis auf Interaktion, fett und unterstrichen: Beleg für Interaktion</p> <p>¹ Die Durchführung eines Interaktionstestes war nicht möglich, da alle Ereignisse bei über 65-Jährigen auftraten.</p> <p>² Die Durchführung eines Interaktionstestes war aufgrund von Nullzellen nicht möglich. Eine Effektmodifikation gilt als unwahrscheinlich, da die Effektgrößen (Peto-OR und RD) in den Subgruppen vergleichbar sind.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: 34.2.2.2.1., 34.2.3.2.1., 34.2.5.2.1.; LAC-MD-31: 34.2.2.3.1. 34.2.3.3.1; M/40464/30+LAC-MD-31: 34.2.2.1.1., 34.2.3.1.1.), T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-32: 40.2.2.2.1., 40.2.3.2.1. 40.2.2.2.2., 40.2.3.2.2., 40.2.2.2.3., 40.2.3.2.3; LAC-MD-36: 40.2.2.1.1., 40.2.3.1.1.)</p>			

Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Acidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II + III						
<65 Jahre	110 0 (0,0)	111 3 (2,7)	0,00	0,13 [0,01; 1,30] 0,083	0,00	-0,027 [-0,057; 0,003] 0,079
≥65 Jahre	101 1 (1,0)	87 1 (1,1)	0,86 [0,05; 13,96] 0,916	0,86 [0,05; 13,96] 0,916	0,86 [0,05; 13,57] 0,916	-0,002 [-0,031; 0,028] 0,916
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,1912</i>
LAC-MD-36						
Stufe II + III						
<65 Jahre	110 0 (0,0)	111 5 (4,5)	0,00	0,13 [0,02; 0,77] 0,025	0,00	-0,045 [-0,084; -0,006] 0,022
≥65 Jahre	101 2 (2,0)	87 2 (2,3)	0,86 [0,12; 6,23] 0,880	0,86 [0,12; 6,23] 0,880	0,86 [0,12; 5,99] 0,880	-0,003 [-0,045; 0,038] 0,881
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,0868</i>
LAC-MD-32						
Stufe II						
<65 Jahre	79 3 (3,8)	40 0 (0,0)	0,00	4,63 [0,41; 51,85] 0,214	0,00	0,038 [-0,004; -0,080] 0,077
≥65 Jahre	-	-	-	-	-	-
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>-1</i>
Stufe III						
<65 Jahre	49 0 (0,0)	25 7 (28,0)	0,00	0,04 [0,01; 0,20] <0,001	0,00	-0,280 [-0,456; -0,104] 0,002
≥65 Jahre	37 4 (10,8)	22 3 (13,6)	0,77 [0,16; 3,80] 0,746	0,77 [0,15; 3,87] 0,748	0,79 [0,20; 3,22] 0,745	-0,028 [-0,203; 0,147] 0,751
<i>Interaktionstest ^b:</i>						<i>p=0,0106</i>

N: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)

a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt

b: Interaktion bzgl. Geschlecht; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)

c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation

d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel

¹ Die Durchführung eines Interaktionstestes war nicht möglich, da alle Ereignisse bei über 65-Jährigen auftraten.

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (Tabelle 34.2.2.3.1.), T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 40.2.2.1.1.; LAC-MD-32: Tabelle 40.2.2.2., 40.2.2.3.)

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt bei Patienten mit COPD-Stufe II+III unabhängig vom Alter einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Der Unterschied ist in beiden Fällen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-36 zeigt bei Stufe II+III Patienten unabhängig vom Alter einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser ist bei den Patienten <65 Jahre signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt für schwere COPD-Exazerbationen vom Schweregrad der COPD abhängige Ergebnisse. In COPD-Stufe II traten alle Ereignisse (insg. 3) bei Patienten jünger als 65-Jahren auf. Für Patienten über 65 Jahre konnten in dieser COPD-Stufe folglich keine Effektmaße berechnet werden. Die 3 Ereignissen in der Gruppe unter 65-Jährige Patienten in Stufe II treten alle in der Gruppe mit der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol. Der Unterschied zum Formoterol ist nicht signifikant ($p > 0,05$). In Stufe III zeigt sich in beiden Altersgruppen ein geringerer Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Effekt ist bei Patienten <65 Jahre signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer sehr kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist. Dies wird insbesondere dann deutlich wenn in einer Behandlungsgruppe keine einzige schwere COPD-Exazerbation. Die genannten Limitationen müssen bei der Interpretation der dargestellten Ergebnisse berücksichtigt werden.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen. Es kann keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Alters auf den Behandlungsunterschied in dem Endpunkt schwere COPD-Exazerbationen gezogen werden.

Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III						
männlich	124 0 (0,0)	133 1 (0,8)	0,00	0,14 [0,00; 7,32] 0,334	0,00	-0,008 [-0,022; 0,007] 0,315
weiblich	58 2 (3,4)	62 0 (0,0)	0,00	8,06 [0,50; 130,5] 0,142	0,00	-0,034 [-0,012; 0,081] 0,150
<i>Interaktionstest:</i> ^b						<i>p=0,0821</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II + III						
männlich	110 1 (0,9)	106 1 (0,9)	0,96 [0,06; 15,60] 0,979	0,96 [0,06; 15,51] 0,979	0,96 [0,06; 15,21] 0,979	-0,000 [-0,026; 0,025] 0,979
weiblich	101 0 (0,0)	92 3 (3,3)	0,00	0,12 [0,01; 1,17] 0,068	0,00	-0,033 [-0,069; 0,004] 0,078
<i>Interaktionstest:</i> ^b						<i>p=0,1618</i>
LAC-MD-36						
Stufe II + III						
männlich	110 2 (1,8)	106 3 (2,8)	0,64 [0,10; 3,88] 0,624	0,64 [0,11; 3,76] 0,622	0,64 [0,11; 3,77] 0,624	-0,010 [-0,050; 0,030] 0,622
weiblich	101 0 (0,0)	92 4 (4,3)	0,00	0,12 [0,02; 0,86] 0,035	0,00	-0,043 [-0,085; 0,002] 0,041
<i>Interaktionstest:</i> ^b						<i>p=0,1413</i>
LAC-MD-32						
Stufe II + III						
männlich	123 6 (4,9)	67 4 (6,0)	0,81 [0,22; 2,97] 0,748	0,80 [0,21; 3,04] 0,748	0,82 [0,24; 2,79] 0,747	-0,011 [-0,079; 0,057] 0,754
weiblich	97 1 (1,0)	48 6 (12,5)	0,07 [0,01; 0,62] 0,017	0,08 [0,02; 0,42] 0,003	0,08 [0,01; 0,67] 0,019	-0,115 [-0,210; -0,019] 0,019

Interaktionstest: ^b						<i>p=0,0426</i>
Stufe II						
männlich	73 2 (2,7)	40 0 (0,0)	-	4,77 [0,26; 87,62] 0,293	-	0,027 [-0,010; 0,065] 0,152
weiblich	61 1 (1,6)	28 0 (0,0)	-	4,3 [0,06; 292,9] 0,498	-	0,016 [-0,015; 0,048] 0,313
Interaktionstest: ^b						<i>-¹</i>
Stufe III						
männlich	50 4 (8,0)	27 4 (14,8)	0,5 [0,11; 2,18] 0,357	0,49 [0,11; 2,23] 0,353	0,54 [0,15; 1,99] 0,355	-0,068 [-0,222; 0,086] 0,385
weiblich	36 0 (0,0)	20 6 (30,0)	0,00	0,05 [0,01; 0,26] < 0,001	0,00	-0,300 [-0,501; -0,099] 0,003
Interaktionstest: ^b						<i>p=0,0340</i>
N: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt						
b: Interaktion bzgl. Geschlecht; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
¹ Die Durchführung eines Interaktionstestes war aufgrund von Nullzellen nicht möglich. Eine Effektmodifikation gilt als unwahrscheinlich, da die Effektgröße (Peto-OR und RD) in den Subgruppen vergleichbar sind.						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 34 2.3.2.1.; LAC-MD-31: 34.2.3.3.1.) T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 40.2.3.1.1.; LAC-MD-32: Tabelle 40.2.3.2.1., 40.2.3.2.2., 40.2.3.2.3..)						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt bei den männlichen Patienten einen geringeren und bei den weiblichen Patienten einen höheren Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt bei den männlichen Patienten einen vergleichbaren und bei den weiblichen Patienten einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-36 zeigt unabhängig vom Geschlecht einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Bei den weiblichen Patienten ist dieser Unterschied signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt bei Stufe II+III Patienten unabhängig vom Geschlecht einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser ist bei weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$). In der separaten Betrachtung nach Schweregraden in der Studie LAC-MC-32 ergibt sich ein unterschiedliches Bild. Während sich in Stufe II, unabhängig vom Geschlecht ein nicht signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zu Gunsten der Einzeltherapie mit Formoterol gegenüber der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol zeigt, weist Stufe III, unabhängig vom Geschlecht einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol auf. Dieser Effekt ist bei den weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer äußerst kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist. Dies wird insbesondere dann deutlich wenn in den Studien zum Teil keine einzige schwere COPD-Exazerbation auftritt. Die genannten Limitationen müssen bei der Interpretation der im Folgenden dargestellten Ergebnisse berücksichtigt werden.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht und Alter

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen und sind sehr heterogen. Daher kann keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungsunterschied gezogen werden.

4.3.1.3.2.1.10 Subgruppenanalyse Anzahl Patienten mit moderaten/ schweren Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

Ein Hinweis auf Effektmodifikation bzgl. des Alters wurde in der gesamten Zielpopulation unabhängig vom Schweregrad (Stufe II+III) der Studie LAC-MD-32 festgestellt (vgl. Tabelle 4-200). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Ein Hinweis auf Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde nur in der Studie ACLIFORM, ein Beleg nur in der Studie LAC-MD-32 festgestellt (vgl. Tabelle 4-200). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Eine Effektmodifikation bzgl. der Region wurde in der Studie ACLIFORM nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-200). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten / schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
	Stufe II+III	p=0,5687	p=0,0769	p=0,4039	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II+III	p=0,7314	p=0,8604		
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II+III	p=0,4172	p=0,5115		
LAC-MD-32					
	Stufe II+III	p=0,1923	<u>p=0,0299</u>		
LAC-MD-36					
	Stufe II+III	p=0,6223	p=0,9911		
	Stufe II	p=0,2701	p=0,5640		

Stufe III	p=0,3885	p=0,2409	
fett: Hinweis auf Interaktion, fett und unterstrichen: Beleg für Interaktion			
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: 34.3.3.2.1., 34.3.2.2.1., 34.3.5.2.1.; LAC-MD-31: 34.3.2.3.1., 34.3.3.3.1.; M/40464/30+LAC-MD-31: 34.3.2.1.1., 34.3.3.1.1.), T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-36: 40.3.2.1.1., 40.3.3.1.1., 40.3.2.1.2., 40.3.2.1.3., 40.3.3.1.2., 40.3.3.1.3.; LAC-MD-32: 40.3.2.2.1., 40.3.3.2.1.)			

Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten / schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
LAC-MD-32						
Stufe II+III						
<65 Jahre	128 25 (19,5)	65 19 (29,2)	0,59 [0,29; 1,17] 0,131	0,58 [0,28; 1,18] 0,130	0,67 [0,40; 1,12] 0,126	-0,097 [-0,227; 0,033] 0,144
≥65 Jahre	92 25 (27,2)	50 12 (24,0)	1,18 [0,53; 2,62] 0,681	1,18 [0,54; 2,57] 0,682	1,13 [0,62; 2,05] 0,683	0,032 [-0,118; 0,181] 0,677
Interaktionstest: ^b						p=0,1923
N: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt						
b: Interaktion bzgl. Alter; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 40.3.2.2.1.)						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt bei den Patienten <65 Jahren einen geringeren und bei den Patienten ≥ 65 Jahren einen leicht höheren Anteil von Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Effekte sind nicht signifikant (p>0,05).

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die dargestellten Subgruppenergebnisse bzgl. des Alters lassen keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Alters auf den Behandlungseffekt zu. Der lediglich in einer Studie beobachtete

Hinweis auf Effektmodifikation, die nicht signifikanten Ergebnisse in den Subgruppen und die kleine Fallzahl lassen dies nicht zu.

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten / schweren COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Acidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich			
			Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II+III						
männlich	124 9 (7,3)	133 12 (9,0)	0,79 [0,32; 1,94] 0,607	0,79 [0,32; 1,93] 0,607	0,80 [0,35; 1,84] 0,607	-0,018 [-0,084; 0,049] 0,604
weiblich	58 2 (3,4)	62 11 (17,7)	0,17 [0,04; 0,78] 0,023	0,23 [0,07; 0,73] 0,012	0,19 [0,04; 0,84] 0,028	-0,143 [-0,249; -0,037] 0,008
<i>Interaktionstest:</i> ^b						<i>p=0,0769</i>
LAC-MD-32						
Stufe II+III						
männlich	123 32 (26,0)	67 14 (20,9)	1,33 [0,65; 2,72] 0,432	1,32 [0,66; 2,64] 0,432	1,25 [0,72; 2,16] 0,437	0,051 [-0,073; 0,176] 0,420
weiblich	97 18 (18,6)	48 17 (35,4)	0,42 [0,19; 0,91] 0,028	0,40 [0,18; 0,90] 0,026	0,52 [0,30; 0,92] 0,025	-0,169 [-0,324; -0,013] 0,034
<i>Interaktionstest:</i> ^b						<i>p=0,0299</i>
N: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt						
b: Interaktion bzgl. Geschlecht; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T40_GBA_2.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 40.3.3.2.1.), T34_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 34.3.3.2.1)						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt bei Stufe II+III Patienten unabhängig vom Geschlecht einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer COPD-

Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser ist bei weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$). Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt bei den männlichen Patienten einen höheren und bei den weiblichen Patienten einen geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser ist bei weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$). Bei männlichen Patienten besteht hingegen kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenergebnisse bzgl. Geschlecht lassen bzgl. des betrachteten Endpunktes auf einen etwas größeren Vorteil für Frauen schließen. Direkte Implikationen für die Bewertung des Zusatznutzens bestehen aufgrund der kleinen Fallzahlen und teils Widersprüchlicher Ergebnisse bei den männlichen Patienten jedoch nicht.

4.3.1.3.2.1.11 Subgruppenanalyse Rate moderater Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

Eine Effektmodifikation bzgl. des Alters wurde nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-203). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde in der Studie ACLIFORM für die Patienten der COPD-Stufe II+III (Beleg; $p \leq 0,05$) und Stufe III (Hinweis; $p \leq 0,2$) festgestellt. Außerdem wurde in der Studie LAC-MD-32 ein Beleg ($p \leq 0,05$) und in der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts festgestellt (vgl. Tabelle 4-203). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse, befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Ein Interaktionstest bzgl. der Region konnte nicht berechnet werden. Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Regionen dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Rate moderater COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
	Stufe II+III	p=0,4856	p=0,0018	k.A.	
	Stufe II	p=0,6429	k.A.	k.A.	
	Stufe III	p=0,9363	p=0,1057	k.A.	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II+III	p=0,8759	p=0,5819		
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II+III	p=0,2817	p=0,5597		
LAC-MD-36					
	Stufe II+III	p=0,9717	p=0,4105		
LAC-MD-32					
	Stufe II+III	p=0,3091	p=0,0652		
ACLIFORM (M/40464/30) + LAC-MD-36 + LAC-MD-32					
	Stufe II+III	0,2072	0,1289		
<p>fett: Hinweis auf Interaktion, fett und unterstrichen: Beleg für Interaktion</p> <p>k.A. Interaktionstest konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: 13.5.2., 13.8.2., 13.11.2.; 13.5.5., 13.5.8., 13.11.5., 13.8.5., 13.8.8., 13.11.8.; LAC-MD-31: 13.6.2., 13.9.2; M/40464/30+LAC-MD-31: 13.4.2.; 13.7.2.) T41_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: 41.7.2., 41.11.2.; LAC-MD-32: 41.8.2., 41.12.2.; M/40464/30+LAC-MD_36+LAC-MD-32: 41.9.2., 41.5.2)</p>					

Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse für Rate moderater COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Geschlecht

Studie	Acclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^b					
Männlich	124 9/53,9 0,17	0,16 [0,08; 0,31] <0,0001	133 12/56,3 0,21	0,20 [0,11; 0,35] 0,0001	0,80 [0,33; 1,92] 0,6148
Weiblich	58 0/24,5 0,00	0,00 [0,00; 0,00] <0,0001	62 11/25,9 0,42	0,47 [0,25; 0,87] 0,016	0,00 [0,00; 0,00] <0,0001
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0018</i>
Stufe III ^b					
Männlich	46 6/19,9 0,30	0,29 [0,12; 0,71] 0,006	48 7/19,5 0,36	0,33 [0,14; 0,76] 0,010	0,89 [0,27; 2,93] 0,8505
Weiblich	12 0/5,1 0,00	0,00 [0,00; 0,00] <0,0001	15 3/6,2 0,48	0,46 [0,13; 1,63] 0,2266	0,00 [0,00; 0,00] <0,0001
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1057</i>
LAC-MD-32					
Stufe II+III ^b					
Männlich	123 36/103,0 0,35	0,36 [0,25; 0,52] <0,0001	67 10/55,3 0,18	0,19 [0,10; 0,37] <0,0001	1,90 [0,89; 4,06] 0,0976
Weiblich	97 21/83,0 0,25	0,26 [0,16; 0,42] <0,0001	48 15/37,0 0,41	0,42 [0,24; 0,75] 0,0036	0,62 [0,29; 1,30] 0,2065
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0652</i>
M/40464/30 + LAC-MD-36 + LAC-MD-32*					
Stufe II+III ^b					
Männlich	357 60/231,5 0,26	0,25 [0,18; 0,33] <0,0001	306 39/183,8 0,21	0,21 [0,15; 0,30] <0,0001	1,15 [0,74; 1,80] 0,5342

Weiblich	256 48/175,7 0,27	0,25 [0,18; 0,35] <0,0001	202 48/132,2 0,36	0,36 [0,26; 0,50] <0,0001	0,71 [0,45; 1,12] 0,1354
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1289</i>
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Geschlecht erweitereten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: 13.8.1.; 13.8.2.; 13.8.3.; 13.8.7.; 13.8.8.; 13.8.9.), T41_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: 41.12.1.; 41.12.2.; 41.12.3. M/40464/30+LAC-MD-36+LAC-MD-32: 41.9.1.; 41.9.2.; 41.9.3.)</p>					

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt bei Patienten unabhängig vom Schweregrad (Stufen II+III) sowie in der Stufe-III alleine eine geringere Rate moderater COPD-Exazerbationen unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Vorteil ist bei weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt bei den männlichen Patienten eine höhere und bei den weiblichen Patienten eine geringere Rate moderater COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 zeigt bei den männlichen Patienten eine leicht höhere und bei den weiblichen Patienten eine leicht geringere Rate moderater COPD-Exazerbationen. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer sehr kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist. Dies wird insbesondere bei der Studie ACLIFORM deutlich. Hier hatten weibliche Patienten unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol keine einzige moderate COPD-Exazerbation. Die genannten Limitationen müssen bei der Interpretation der dargestellten Ergebnisse berücksichtigt werden.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen und sind sehr heterogen. Es kann daher keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungsunterschied gezogen werden.

4.3.1.3.2.1.12 Subgruppenanalyse Rate schwerer Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1**Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region**

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen nicht dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

4.3.1.3.2.1.13 Subgruppenanalyse Rate moderater/ schwerer Exazerbationen (HCRU) - Fragestellung 1**Effektmodifikation bzgl. Alter**

Eine Effektmodifikation bzgl. des Alters wurde in der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 festgestellt (vgl. Tabelle 4-205). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse, befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde in den Studien ACLIFORM, LAC-MD-32 und der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 festgestellt (vgl. Tabelle 4-205). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse, befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

Eine Effektmodifikation bzgl. der Region wurde in der Studie ACLIFORM nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-205). Folglich werden die entsprechenden Subgruppenanalysen daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse, befinden sich in Modul 5.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III		p=0,5092	p=0,0870	p=0,0617	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III		p=0,5988	p=0,9057		
ACLIFORM (LAC-MD-30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III		p=0,2293	p=0,6052		
LAC-MD-36					
Stufe II+III		p=0,6903	p=0,5151		
LAC-MD-32					
Stufe II+III		p=0,4974	p=0,1238		
ACLIFORM (M/40464/30) + LAC-MD-36 + LAC-MD-32					
Stufe II+III		p=0,0909	p=0,0368		
fett: Hinweis auf Interaktion, fett und unterstrichen: Beleg für Interaktion					
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.5.2., 13.8.2., 13.10.2.; LAC-MD-31: 13.6.2., 13.9.2; M/40464/30+LAC-MD-31: 13.4.2.; 13.7.2.), T41_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: 41.7.2., 41.11.2.; LAC-MD-32: 41.8.2., 41.12.2.; M/40464/30+LAC-MD-36+LAC-MD-32: 41.5.2., 41.9.2)					

Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse für für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Alter

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30) + LAC-MD-36 + LAC-MD-32*					
Stufe II+III ^b					
<65	345 56/227,4 0,25	0,25 [0,18; 0,34] <0,0001	284 65/178,2 0,36	0,39 [0,28; 0,53] 0,0001	0,64 [0,42; 0,97] 0,0344
≥65	268 63/179,7 0,35	0,31 [0,22; 0,45] <0,0001	224 41/137,9 0,30	0,29 [0,19; 0,43] <0,0001	1,08 [0,68; 1,72] 0,7327
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0909</i>
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Geschlecht erweitereten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T41_GBA_1.pdf (M/40464/30+LAC-MD-36+LAC-MD-32: 41.5.1.-41.5.3.)</p>					

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 zeigt bei den Patienten <65 Jahren eine signifikant niedrigere ($p > 0,05$) und bei den Patienten ≥ 65 Jahren eine etwas höhere Rate an COPD-Exazerbationen.

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer sehr kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen. Es kann keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Alters auf den Behandlungsunterschied gezogen werden.

Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Geschlecht

Studie	Aclidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Aclidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^b					
Männlich	124 9/53,9 0,17	0,16 [0,08; 0,31] <0,0001	133 13/56,3 0,23	0,22 [0,12; 0,38] <0,0001	0,73 [0,31; 1,74] 0,4811
Weiblich	58 2/24,5 0,08	0,08 [0,02; 0,34] 0,0005	62 11/25,9 0,42	0,47 [0,25; 0,87] 0,015	0,18 [0,04; 0,81] 0,0255
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0870</i>
LAC-MD-32					
Stufe II+III ^b					
Männlich	123 43/103,0 0,42	0,44 [0,30; 0,65] <0,0001	67 12/55,3 0,22	0,23 [0,12; 0,44] <0,0001	1,92 [0,91; 4,05] 0,0879
Weiblich	97 22/83,0 0,27	0,28 [0,17; 0,46] <0,0001	48 24/37,0 0,65	0,68 [0,39; 1,18] 0,017	0,41 [0,20; 0,85] 0,0166
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1238</i>
ACLIFORM (M/40464/30) + LAC-MD-36 + LAC-MD-32*					
Stufe II+III ^b					
Männlich	357 68/231,5 0,29	0,27 [0,21; 0,36] <0,0001	306 45/183,8 0,24	0,25 [0,18; 0,35] <0,0001	1,10 [0,72; 1,70] 0,6521
Weiblich	256 51/175,7 0,29	0,27 [0,19; 0,37] <0,0001	202 61/132,2 0,46	0,46 [0,34; 0,63] <0,0001	0,58 [0,37; 0,90] 0,0145
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0368</i>

N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)

n = Anzahl von Exazerbationen

Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage

Rate = n / Exposition

a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt

b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Geschlecht erweitereten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)

c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt

* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.8.1.-13.8.3.) ,T41_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: 41.12.1.-41.12.3.; M/40464/30+LAC-MD-36+LAC-MD-32: Tabell 41.9.1.-41.9.3.)

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt unabhängig vom Geschlecht eine geringere Rate an COPD-Exazerbationen unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Vorteil ist bei weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt bei den männlichen Patienten eine höhere und bei den weiblichen Patienten eine geringere Rate an COPD-Exazerbation unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Dieser Unterschied ist bei weiblichen Patienten signifikant ($p \leq 0,05$). Bei männlichen Patienten besteht kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Die Subgruppenanalyse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM, AUGMENT/LAC-MD-36 und LAC-MD-32 zeigt bei den männlichen Patienten eine geringfügig höhere und bei den weiblichen Patienten eine signifikant ($p > 0,05$) niedrigere Rate an COPD-Exazerbationen.

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer sehr kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen und sind teilweise heterogen. Somit kann keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungsunterschied gezogen werden.

Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse für Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Region

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/ Formoterol vs. Formoterol
	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^b					
CEE	55 0/23,8 0,00	0,00 [0,00; 54E43] 0,8463	66 5/29,6 0,17	0,18 [0,075; 0,443] 0,0002	0,00 [0,00; 1] 0,9997
WEU	72 7/30,3 0,23	0,23 [0,11; 0,49] 0,0002	72 12/28,0 0,43	0,46 [0,25; 0,83] 0,011	0,53 [0,19; 1,43] 0,2078
RW1	55 4/ 24,2 0,16	0,17 [0,06; 0,45] 0,0004	57 7/24,6 0,28	0,25 [0,12; 0,55] 0,0005	0,62 [0,17; 2,25] 0,4639
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0617</i>
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Region erweitereten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T13_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 13.11.1., 13.11.2., 13.11.3.)</p>					

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die Subgruppenanalyse der ACLIFORM Studie zeigt für alle drei Regionen eine niedrigere Rate an COPD-Exazerbationen im Acidinium/Formoterol Arm im Vergleich zum Formoterol Arm. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Subgruppenergebnisse basieren auf einer sehr kleinen Anzahl von Ereignissen, sodass die Belastbarkeit der Aussagen im Einzelfall zu prüfen ist.

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen und die Effekte waren gleichgerichtet. Es wird daher nicht von einem Einfluss der Region auf den Behandlungsunterschied für Rate der moderaten und schweren COPD-Exazerbationen ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.14 Subgruppenanalyse Exazerbationen (EXACT) - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

In der Studie ACLIFORM wird ein Beleg ($p \leq 0,05$) und in der IPD Meta-Analyse der pivotalen Studien ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter (vgl. Tabelle 4-209) festgestellt. In der Studie AUGMENT wurde hingegen kein Hinweis auf Effektmodifikation bzgl. Alter festgestellt. Folglich werden nur für die Studie ACLIFORM und die IPD-Meta-Analyse Subgruppenergebnisse nach Altersgruppen dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts und der Region

Es wurde keine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts oder der Region festgestellt (vgl. Tabelle 4-209). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Geschlecht bzw. Region dargestellt. Ergebnisse dazu befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II+III		p=0,007	p=0,409	p=0,348
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II+III		p=0,750	p=0,951	
IPD Metaanalyse ACLIFORM (M/40464/30)+ AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II+III		p=0,093	p=0,741	
fett: Hinweis auf Effektmodifikation, fett und unterstrichen: Beleg für Effektmodifikation				
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T33_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 33.5.2., 33.8.2., 33.10.2.; LAC-MD-31: 33.6.2., 33.9.2.; M/40464/30+LAC-MD-31: 33.4.2., 33.7.2.)				

Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse für Exazerbationen (EXACT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach Alter

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	N n/ Exposition Rate	Adjustierte Rate ^c [95 % KI] p-Wert	Rate Ratio ^c [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III ^b					
<65 Jahre	107 59/46,5 1,27	1,07 [0,77;1,49] 0,678	108 59/45,2 1,31	1,16 [0,84; 1,59] 0,379	0,93 [0,61; 1,40] 0,721
≥65 Jahre	75 14/31,9 0,44	0,62 [0,35;1,11] 0,105	87 49/37,0 1,32	1,86 [1,29; 2,68] 0,001	0,33 [0,18; 0,63] 0,001
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,007</i>
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)*					
Stufe II+III ^b					
<65 Jahre	217 119/ 92,0 1,29	1,13 [0,89; 1,44] 0,299	219 119/ 91,5 1,30	1,16 [0,91; 1,46] 0,230	0,98 [0,72; 1,33] 0,905
≥65 Jahre	176 61/ 71,4 0,85	1,03 [0,76; 1,41] 0,842	174 98/74,6 1,31	1,59 [1,22; 2,06] 0,001	0,65 [0,45; 0,94] 0,023

<i>Interaktionstest:</i>	<i>p=0,093</i>
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) n = Anzahl von Exazerbationen Exposition = Summe der Behandlungsdauern der Patienten im FAS geteilt durch 365,25 Tage Rate = n / Exposition</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweitereten Negativ-Binomial-Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2) c: Adjustierte Raten und Rate Ratios; bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression (vgl. Abschnitt 4.2), p-Werte durch Wald-Test ermittelt</p> <p>* Forest Plots dienen im Besonderen der Beurteilung der Varianz zwischen bzw. in den Studien. Diese Varianz wird im Zuge der Modellierung der IPD-Meta-Analyse als Effekt berücksichtigt. Somit ist die grafische Darstellung mittels Forest Plots überflüssig.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T33_GBA_1.pdf (M/40464/30: Tabelle 33.5.1. – 33.5.3.; M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 33.4.1., 33.4.2., 33.4.3.)</p>	

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalysen der Studie ACLIFORM und der IPD-Meta-Analyse zeigen bei jüngeren Patienten (<65) eine vergleichbare und bei älteren Patienten (≥ 65) eine niedrigere Rate an Exazerbationen. Die letztere ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Hinsichtlich des Alters liegt für die Studie ACLIFORM ein Beleg ($p \leq 0,05$) und für die IPD-Meta-Analyse ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation vor. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse basieren auf wenigen Ereignissen, sodass nicht sicher von einem Einfluss des Alters auf den Endpunkt ausgegangen werden kann.

4.3.1.3.2.1.15 Subgruppenanalyse SGRQ-Responder - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

Effektmodifikation bzgl. Alter

In der Studie LAC-MD-36 wurde ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des Alters festgestellt. In den Einzelstudien ACLIFORM und AUGMENT sowie in der IPD-Metaanalyse wurde kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation bzgl. des Alter festgestellt (vgl. Tabelle 4-211). Folglich werden nur für die Studie LAC.MD-36 Subgruppenergebnisse nach Altersgruppen dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts und der Region

Es wurde keine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts oder der Region festgestellt (vgl. Tabelle 4-211). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Geschlecht bzw. Region dargestellt. Ergebnisse dazu befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
	Stufe II+III	p=0,5556	p=0,9450	p=0,4109
AUGMENT (LAC-MD-31)				
	Stufe II+III	p=0,6722	p=7011	

ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)		
Stufe II+III	p=0,8916	p=0,6653
LAC-MD-36		
Stufe II+III	p=0,0156	p=0,7059

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T11_GBA_6.pdf (M/40464/30: Tabelle 11.5.1.; 11.8.1., 11.13.1., LAC-MD-31: Tabelle 11.6.1.; 11.9.1., M/40464/30+LAC-MD-31: Tabelle 11.4.1, 11.7.1), T60_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: 60.2.1., 60.3.1.)

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Nach Alter

Studie	Aclidiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95 % KI] p-Wert
LAC-MD-36			
Stufe II+III ^b			
< 65	58/110 35 (63,6)	58/111 19 (33,3)	4,28 [1,40; 13,03] 0,011
≥ 65	48/101 23 (47,9)	45/87 22 (48,9)	0,56 [0,17; 1,89] 0,351
Interaktionstest:			p=0,016
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem SGRQ-Wert zum Ende der Studie (nach 52 Wochen)</p> <p>N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T27_1 Tabelle 27.2.2 und 27.3.1)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores ≥ 4 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios)</p> <p>d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T60_GBA_1.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 60.2.1., 60.2.3.)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzgl. Alter

Die Subgruppenergebnisse der Studie LAC-MD-36 zeigen für jüngeren (<65) Patienten eine höhere und für ältere (≥ 65) Patienten eine ähnliche Rate an SGRQ-Respondern unter der

Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Der Vorteil bei den jüngeren Patienten (<65) ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen bzgl. Alter

Die dargestellten Subgruppenergebnisse deuten auf einen Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der SGRQ-Responderanalyse hin ($p \leq 0,05$). Jüngere (<65) Patienten profitieren dabei mehr als ältere (≥ 65) Patienten von der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol. Diese Effektmodifikation ist jedoch nur bei der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 zu beobachten, sodass sie keinen Einfluß auf die Ableitung des Zusatznutzens haben.

4.3.1.3.2.1.16 Subgruppenanalyse SGRQ-Gesamtscore - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter und Geschlecht

Die Ergebnisse der Interaktionstests hinsichtlich einer potentiellen Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region sind in

Tabelle 4-213 dargestellt. Lediglich in der Studie AUGMENT bzw. deren Verlängerungsstudie LAC-MD-36 wurde ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. Alter und in der Studie ACLIFORM bzgl. der Region festgestellt. Folglich werden nur für diese Studien und deren Effektmodifikator Subgruppenergebnisse dargestellt. Weitere Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Region

In der Studie ACLIFORM ergab der Interaktionstest einen Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. Region (vgl.

Tabelle 4-213). Folglich werden Subgruppenanalysen nach Region dargestellt.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II+III		p=0,3431	p=0,7527	p=0,0621	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III		p=0,1425	p=0,5061		
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III		p=0,7566	0,6861		
LAC-MD-36					
Stufe II+III		p=0,1161	p=0,5835		
fett: Hinweis auf Effektmodifikation					
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T17_GBA_3.pdf (M/40464/30: Tabelle 17.5.2., 17.8.2.; LAC-MD-31: 17.6.2., 17.9.2, T17_GBA_3b.pdf (M/40464/30+LAC-MD-31: 17.4.2., 17.7.2.; M/40464/30: Tabelle 17.10.2), T17_GBA_4.pdf (LAC-MD-36: 17.15.2., 17.16.2.)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Alter

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	LS-Mean	Mittelwerte	LS-Mean	
COPD-Stufe ^a Subgruppe	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II+III ^b					
<65 Jahre	50,54 (1,78) [108] 40,84 (2,03) [88]	-8,292 [110] [-10,90; -5,68] <0,0001	49,78 (1,70) [109] 42,89 (1,92) [89]	-3,540 [111] [-6,12; -0,97] 0,0071	-4,752 [-8,28; -1,22] 0,0084
≥65 Jahre	43,44 (1,49) [100] 38,04 (1,70) [77]	-6,601 [101] [-9,42; -3,78] <0,0001	38,99 (1,86) [84] 36,01 (2,08) [70]	-5,784 [87] [-8,72; -2,84] 0,0001	-0,818 [-4,72; 3,08] 0,6807
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1425</i>
LAC-MD-36					
Stufe II+III ^b					
<65 Jahre	52,78 (2,35) [66] 45,43 (2,59) [58]	-5,296 [110] [-8,40; -2,19] 0,0009	48,45 (1,95) [76] 43,29 (2,50) [58]	-2,775 [111] [-5,77; 0,22] 0,0695	-2,521 [-6,69; 1,65] 0,2358
≥65 Jahre	44,39 (1,71) [59] 40,14 (1,78) [48]	-4,071 [101] [-7,49; -0,65] 0,0196	39,50 (2,25) [56] 33,53 (2,81) [45]	-6,516 [87] [-9,95; -3,08] 0,0002	2,445 [-2,15; 7,04] 0,2962
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,1161</i>

N = Anzahl der Patienten mit einem SGRQ-Wert zum Beobachtungszeitpunkt

N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T27_1 Tabelle 27.3.1)

- a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2);
es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt
- b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2)
- c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS} -Population (vgl. Abschnitt 4.2)

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T17_GBA_3.pdf (Tabelle 17.6.1, 17.6.2 und 17.6.4) T17_GBA_4.pdf (LAC-MD-36: Tabelle 17.15.1., 17.15.2., 17.15.4.)

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

In der Studie AUGMENT zeigt sich sowohl für jüngere (<65) als auch für ältere (≥65) Patienten eine stärkere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Diese Reduktion ist jedoch nur bei den jüngeren Patienten (<65) signifikant ($p \leq 0,05$).

In der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 zeigt sich für jüngere (<65) Patienten eine Reduktion stärker und für ältere (≥65) Patienten eine schwächere Reduktion des SGRQ-Gesamtscores unter der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol. Die Reduktion ist in beiden Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Fazit Subgruppenanalysen

Hinsichtlich des Alters der Patienten wurde in den Studien AUGMENT und LAC-MD-36 ein Hinweis auf Effektmodifikation beobachtet. Die Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt bei jüngeren Patienten (<65) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Reduktion des SGRQ-Gesamtscores. In der Studie LAC-MD-36 ist dieser beobachtete Effekt nicht gleichgerichtet. Die Unterschiede in den Subgruppen sind nicht signifikant. Bei der Ableitung des Zusatznutzens wird nicht auf diese Ergebnisse abgestellt, da es sich lediglich um einen Hinweis auf Effektmodifikation handelt, die Ergebnisse teils widersprüchlich sind und weder in der Studie ACLIFORM, noch in der IPD-Meta-Analyse bestätigt wurden.

Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse für SGRQ-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - nach Region

Studie	Acidiniumbromid/Formoterol		Formoterol		Vergleich Acidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol
	Mittelwerte	LS-Mean	Mittelwerte	LS-Mean	
COPD-Stufe ^a Subgruppe	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	SGRQ _{Baseline} (SE) [N] SGRQ _{Studienende} (SE) [N]	LS-Mean ^c [N _{FAS}] [95 % KI] p-Wert	LS-Mean ^c [95 % KI] p-Wert
AUGMENT (LAC-MD-30)					
Stufe II+III ^b					
CEE	43,43 (2,60) [51] 39,41 (2,72) [49]	-3,945 [55] [-7,53; -0,36] 0,0311	42,52 (1,98) [66] 37,37 (1,98) [62]	-6,313 [66] [-9,39; -3,23] <0,0001	2,368 [-2,36; 7,10] 0,3258
WEU	40,79 (1,95) [72] 31,33 (1,98) [63]	-9,922 [72] [-12,98; -6,87] <0,0001	38,51 (2,15) [72] 29,76 (2,17) [54]	-7,352 [72] [-10,60; -4,11] <0,0001	-2,570 [-7,01; 1,88] 0,2567
RW1	47,33 (2,44) [55] 38,15 (2,47) [51]	-9,359 [55] [-12,77; -5,95] <0,0001	54,10 (2,28) [57] 44,28 (2,75) [51]	-7,874 [57] [-11,29; -4,46] <0,0001	-1,486 [-6,30; 3,33] 0,5446
<i>Interaktionstest:</i>					<i>p=0,0621</i>
<p>N = Anzahl der Patienten mit einem SGRQ-Wert zu Studienbeginn N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) (Quelle: T64_GBA_1 Tabelle 64.2) CEE = Zentral- und Osteuropa (Details vgl. 4.2.5.5) WEU = Westeuropa (Details vgl. 4.2.5.5) RW1 = Restliche Welt (Details vgl. 4.2.5.5)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2) es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Region erweiterten MMRM (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Mittelwertsdifferenzen; bestimmt mit einem MMRM unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [16] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2)</p>					

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T17_GBA_3b.pdf (Tabelle 17.10.1, 17.10.2. und 17.10.4.)

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM bzgl. der Region zeigt in den Region CEE eine Erhöhung und in den Regionen WEU und RW1 eine Reduktion des SGRQ-Gesamtscore. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die dargestellte Subgruppenanalyse weist auf einen Einfluss des Faktors Region auf die Ergebnisse des SGRQ-Gesamtscores hin ($p \leq 0,2$). So scheinen Patienten der Regionen WEU und RW1 stärker von der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol zu profitieren als Patienten der Region CEE. Da der Effekt keinen Einfluss auf die für uns relevante Region hat, werden daraus keine Konsequenzen für den Zusatznutzens abgeleitet.

4.3.1.3.2.1.17 Subgruppenanalyse EQ-5D - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

In der Studie ACLIFORM wurde kein Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region festgestellt (vgl. Tabelle 4-216). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen nicht dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Weighted healthy index score				
	Stufe II+III	p=0,3107	p=0,6111	k.A.
Visual Analog Scale (VAS)				
	Stufe II+III	p=0,9783	p=0,2616	k.A.
k.A. Interaktionstest konnte nicht berechnet werden				
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T15_GBA_1.pdf (Tabelle 15.1.4.2., 15.1.7.2., 15.2.4.2., 15.2.7.2.)				

4.3.1.3.2.1.18 Subgruppenanalyse unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter

Eine Effektmodifikation bzgl. Alter wurde in der Studie AUGMENT und LAC-MD-32 festgestellt (vgl. Tabelle 4-217). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im

Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Geschlecht und Region

Eine Effektmodifikation bzgl. Geschlecht und Region wurde nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-217). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Region dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
	Stufe II+III	p=0,5472	p=0,5498	p=0,3155	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II+III	p=0,0778	p=0,5550		
M/40464/30+LAC-MD-31					
	Stufe II+III	p=0,5023	p=0,7623		
LAC-MD-32					
	Stufe II+III	p=0,1338	p=0,7293		
LAC-MD-36					
	Stufe II+III	p=0,3596	p=0,3994		
fett: Hinweis auf Interaktion					
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T35_GBA_3.pdf (M/40464/30: 35.2.2.1., 35.3.2.1., 35.5.2.1.; LAC-MD-31: 35.2.3.1., 35.3.3.1.; M/40464/30+LAC-MD-31: 35.2.1.1., 35.3.1.1.), T53_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: 42.2.2.1., 42.3.2.1.; LAC-MD-36: 42.2.3.1., 42.3.3.1.)					

Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie COPD-Stufe ^a	Acridinium- bromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II+III						
<65	110 69 (62,7)	111 51 (45,9)	1,98 [1,16; 3,39] 0,013	1,96 [1,16; 3,32] 0,012	1,37 [1,07; 1,75] 0,014	0,168 [0,038; 0,297] 0,011
≥65	101 63 (62,4)	87 55 (63,2)	0,96 [0,53; 1,75] 0,905	0,96 [0,53; 1,74] 0,905	0,99 [0,79; 1,23] 0,905	-0,008 [-0,147; 0,130] 0,905
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,0778</i>
LAC-MD-32						
Stufe II+III						
<65	128 88 (68,8)	65 39 (60,0)	1,47 [0,79; 2,73] 0,232	1,47 [0,79; 2,76] 0,227	1,15 [0,91; 1,44] 0,247	0,088 [-0,056; 0,231] 0,232
≥65	92 61 (66,3)	50 37 (74,0)	0,69 [0,32; 1,49] 0,345	0,70 [0,33; 1,47] 0,345	0,90 [0,72; 1,12] 0,327	-0,077 [-0,232; 0,078] 0,331
<i>Interaktionstest: ^b</i>						<i>p=0,1338</i>
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. Alter; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T35_GBA_3.pdf (LAC-MD-31: Tabelle 35.2.3.1.) T53_GBA_1.pdf (LAC-MD-32: Tabelle 42.2.2.1.)						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT weist auf einen altersabhängigen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hin ($p \leq 0,2$). Während bei den jüngeren (<65) Patienten unter der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid/Formoterol signifikant ($p \leq 0,05$) häufiger unerwünschte Ereignisse beobachtet werden, ist bei den älteren Patienten (≥ 65) kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar.

In der Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 gibt es ebenfalls einen Hinweis ($p \leq 0,2$) für einen altersabhängigen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den jüngeren (< 65) Patienten werden unter der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid/Formoterol mehr, bei den älteren Patienten (≥ 65) weniger unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die entsprechenden Effektmaße sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Fazit Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalyse weist auf einen altersabhängigen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hin ($p \leq 0,2$). Signifikante Ergebnisse werden jedoch nur in der Studie AUGMENT beobachtet und sind zwischen den Studien nicht konsistent.

4.3.1.3.2.1.19 Subgruppenanalyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Geschlecht

In der Studie ACLIFORM wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation bzgl. Geschlecht festgestellt (vgl. Tabelle 4-219). In den übrigen Studien wurden keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation festgestellt. Subgruppenanalysen bzgl. Geschlecht werden daher im Folgenden nur für die Studie ACLIFORM dargestellt. Weitere Analysen befinden sich jedoch in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. Alter und Region

In keiner der Studien wurde eine Effektmodifikation bzgl. Alter und Region festgestellt (vgl. Tabelle 4-219). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Alter und Region dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (LAC-30)					
	Stufe II+III	p=0,9252	p=0,0687	p=0,2039	
AUGMENT (LAC-31)					
	Stufe II+III	p=0,9299	p=0,3568		
	Stufe II	p=0,4922	p=0,8050		
	Stufe III	p=0,8610	p=k.A.		
ACLIFORM (LAC-30) + AUGMENT (LAC-31)					
	Stufe II+III	p=0,7835	p=0,3307		

LAC-MD-32			
Stufe II+III	p=0,7881	p=0,2556	
LAC-MD-36			
Stufe II+III	p= 0,6690	p=0,2498	
<p>fett: Hinweis auf Interaktion, fett und unterstrichen: Beleg für Interaktion</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (M/40464/30: 36.1.2.2.1., 36.1.3.2.1., 36.1.5.2.1; LAC-MD-31: 36.1.2.3.1., 36.1.3.3.1., 36.1.2.3.2., 36.1.3.3.2., 36.1.2.3.3., 36.1.3.3.3.; M/40464/30+LAC-MD-31: 36.1.2.1.1., 36.1.3.1.1.), T52_GBA_4.pdf (LAC-MD-32: 41.1.2.2.1., 41.1.3.2.1.; LAC-MD-36: 41.1.2.3.1.; 41.1.3.3.1)</p>			

Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie Population	Acridinium- bromid/ Formoterol		Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
	N n (%) ^c	N n (%) ^c	OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
ACLIFORM(M/40464/30)						
Stufe II + III						
Männlich	124 9 (7,3)	133 7 (5,3)	1,41 [0,51; 3,90] 0,510	1,41 [0,51; 3,86] 0,509	1,38 [0,53; 3,59] 0,510	0,020 [-0,039; 0,079] 0,510
Weiblich	58 0 (0,0)	62 3 (4,8)	0,00	0,14 [0,01; 1,37] 0,091	0,00	-0,048 [-0,102; 0,005] 0,076
<i>Interaktionstest:</i> ^b						<i>p=0,0687</i>
<p>N: Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)</p> <p>a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2); es werden nur Ergebnisse für die COPD-Stufen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation vorliegt</p> <p>b: Interaktion bzgl. Geschlecht; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)</p> <p>c: Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</p> <p>d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (M/40464/30: Tabelle 36.1.3.2.1.)</p>						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM weist auf einen geschlechtsabhängigen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hin ($p \leq 0,2$). Während bei den männlichen Patienten unter der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid/Formoterol häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet werden, treten bei den weiblichen Patienten weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Der Unterschied ist in beiden Subgruppen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Fazit Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Die Subgruppenanalyse weist auf einen geschlechtsabhängigen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in einer der vier Studien hin ($p \leq 0,2$). Signifikante Ergebnisse werden jedoch nicht beobachtet. Daher werden aus diesen Befund keine Konsequenzen für den Zusatznutzens abgeleitet.

4.3.1.3.2.1.20 Subgruppenanalyse Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Alter und Region

Eine Effektmodifikation bzgl. des Alters und der Region wurde nicht festgestellt (vgl. Tabelle 4-221). Folglich werden keine Subgruppenanalysen nach Altersgruppen dargestellt. Entsprechende Daten befinden sich jedoch in Modul 5.

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts

Eine Effektmodifikation bzgl. des Geschlechts wurde nur in der in der Studie LAC-MD-32 festgestellt (vgl. Tabelle 4-221). Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher im Folgenden dargestellt. Weitere, hier nicht dargestellte Subgruppenergebnisse befinden sich in Modul 5.

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
	Stufe II+III	p=0,3370	p=0,8572	p=0,4319	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II+III	p=0,4948	p=0,9138		
	Stufe II	p=0,4203	p=0,2292		
	Stufe III	p=0,8015	p=0,8905		
M/40464/30 + LAC-MD-31					
	Stufe II+III	p=0,8330	p=0,6154		
LAC-MD-36					
	Stufe II+III	p=0,9574	p=0,9221		
LAC-MD-32					
	Stufe II+III	p=0,2156	p=0,0656		

Datenquelle: Zusatzauswertungen; T36_GBA_4.pdf (M/40464/30: 36.2.2.2.1., 36.2.3.2.1., 36.2.5.2.1.; LAC-MD-31: 36.2.2.3.1., 36.2.3.3.1., 36.2.2.3.2., 36.2.3.3.2., 36.2.2.3.3., 36.2.3.3.3; M/40464/30+LAC-MD-31: 36.2.2.1.1., 36.2.3.1.1.), T52_GBA_4.pdf (LAC-MD-32: 41.2.2.2.1, 41.2.2.3.1; LAC-MD-36: 41.2.3.2.1.; 41.2.3.3.1.)

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Acridiniumbromid/ Formoterol	Formoterol	Vergleich Acridiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol ^d			
			OR [95 % KI] p-Wert	Peto OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%) ^c	N n (%) ^c				
LAC-MD-32						
Stufe II + III						
männlich	123 12 (9,8)	67 3 (4,5)	2,31 [0,63; 8,48] 0,208	2,06 [0,68; 6,19] 0,199	2,18 [0,64; 7,45] 0,214	0,053 [-0,019; 0,125] 0,151
weiblich	97 2 (2,1)	48 3 (6,3)	0,32 [0,05; 1,96] 0,215	0,29 [0,04; 1,90] 0,195	0,33 [0,06; 1,91] 0,216	-0,042 [-0,116; 0,032] 0,268
<i>Interaktionstest ^b</i>						<i>p=0,0656</i>
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS)						
a: Patientenpopulation nach COPD-Schweregrad stratifiziert (vgl. Abschnitt 4.2)						
b: Interaktion bzgl. Geschlecht; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test (vgl. Abschnitt 4.2)						
c: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis						
d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafel						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T52_GBA_4.pdf (LAC-MD-32: 41.2.3.2.1.)						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Studie LAC-MD-32 zeigt bei den männlichen Patienten einen höheren und bei den weiblichen Patienten einen geringeren Anteil an Therapieabbrüchen unter der Wirkstoffkombination Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Formoterol. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Fazit der Subgruppenanalyse bzgl. Geschlecht

Die Subgruppenergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen. Die Effektmodifikation wurde außerdem nur in einer von vier Studien beobachtet. Demnach kann keine Schlussfolgerung zum Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungsunterschied gezogen werden.

4.3.1.3.2.1.21 Subgruppenanalyse Mortalität - Fragestellung 1

Effektmodifikation bzgl. Schweregrad, Alter, Geschlecht

Aufgrund der kleinen Fallzahlen wird keine Subgruppenanalyse dargestellt.

Es sei hier vermerkt, dass es sich bei dem Todesfall in der ACLIFORM um einen männlichen Patienten über 65 Jahren mit einer moderaten COPD handelt.

Bei dem Todesfall in der AUGMENT bzw. LAC-MD-36 handelt es sich um einen weiblichen Patienten über 65 Jahren mit einer moderaten COPD.

Bei den zwei Todesfällen in der LAC-MD-32 handelt es sich um männliche Patienten, die unter 65 Jahre alt sind. Ein Todesfall konnte der moderaten, ein Todesfall der schweren COPD zugordnet werden.

4.3.1.3.2.2 Fragestellung 2

Subgruppenanalysen bzgl. COPD-Schweregrad waren nicht möglich, da alle Patienten an einer schweren und kein Patient an einer sehr schweren COPD erkrankt sind. Subgruppenanalysen bzgl. Alter, Geschlecht und Region werden aufgrund der geringen Fallzahl nicht dargestellt, sind jedoch in Modul 5 hinterlegt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

4.3.1.3.3.1 Fragestellung 1 - Patienten mit COPD Stufe II oder III ohne eine ICS-Begleittherapie

Tabelle 4-223: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte - Fragestellung 1

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien Effektschätzer [Konfidenzintervall] p-Wert	Ergebnis ergänzender Studien oder IPD-Meta-Analysen Effektschätzer [Konfidenzintervall] p-Wert
Morbidität		
Dyspnoe:		LAC-MD-36:
TDI-Responder (OR)	1,71¹ [1,12; 2,63] 0,014	1,09 [0,51; 2,29] 0,830
TDI-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)	0,70 [0,23; 1,17] 0,0033	LAC-MD-36: 0,54 [-0,33; 1,40] 0,2211
COPD-Symptome:		LAC-MD-36:
E-RS-Responder (OR)	1,96^{2,4,5} [1,35; 2,85] <0,001	0,59 [0,19; 1,85] 0,374
E-RS-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)	-1,037^{1,5} [-1,63; -0,45] 0,0006	LAC-MD-36: -0,102 [-1,41; 1,21] 0,8783
E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot (OR)	1,70^{2,4} [1,16; 2,49] 0,007	LAC-MD-36: 0,71 ¹ [0,23; 2,21] 0,549

E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf (OR)	2,03 ^{2,4} [1,41; 2,90] <0,001	LAC-MD-36: 1,00 [0,33; 2,99] 0,992
E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome (OR)	1,65 ⁶ [1,16; 2,35] 0,006	LAC-MD-36: 2,73 ³ [0,86; 8,70] 0,090
Moderate Exazerbationen * Risk Ratio:	0,80 [0,51; 1,25] 0,324	LAC-MD-32: 1,00 [0,65; 1,54] 0,987
		LAC-MD-36: 1,06 ¹ [0,68; 1,63] 0,807
Rate Ratio:		ACLIFORM + LAC-MD-36 + -32: 0,91 [0,66; 1,25] 0,560
	0,77 [0,46; 1,28] 0,313	
Schwere Exazerbationen* Risk Ratio:	0,60 [0,14; 2,49] 0,482	LAC-MD-32: 0,37 ² [0,14; 0,94] 0,036
		LAC-MD-36: 0,27 [0,06; 1,28] 0,098
Rate Ratio:		ACLIFORM + LAC-MD-36 + -32: 0,39 ¹ [0,17; 0,91] 0,029
	0,72 ¹ [0,14; 3,66] 0,691	
Moderate/ schwere Exazerbationen * Risk Ratio:	0,78 [0,51; 1,18] 0,240	LAC-MD-32: 0,84 [0,57; 1,24] 0,388
		LAC-MD-36: 0,91 ¹ [0,61; 1,37] 0,663

Rate Ratio:		ACLIFORM + LAC-MD-36 + -32:
	0,76 [0,47; 1,24] 0,276	0,81 [0,59; 1,10] 0,173
Exazerbationen (EXACT)* (Mittelwertsdifferenz)	0,82 [0,64; 1,03] 0,090	LAC-MD-36: 1,20 [0,84; 1,73] 0,315
Lebensqualität		
SGRQ-Responder (OR)	1,338 [0,888; 2,015] 0,1639	LAC-MD-36: 1,699 ⁴ [0,757; 3,809] 0,1985
SGRQ-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)	-1,895 ⁵ [-3,77; -0,02] 0,0475	LAC-MD-36: -0,297 ³ [-6,54; -2,21] 0,8502
EQ-5D (Mittelwertsdifferenz)	ACLIFORM: <i>Weighted Healthy Index Score:</i> 0,012 [-0,02; 0,05] 0,4681 <i>Visual Analog Scale:</i> 0,601 [-2,23; 3,43] 0,6772	-
Unerwünschte Ereignisse (Risk Ratio)		
Unerwünschte Ereignisse *	1,04 [0,91; 1,18] 0,566	LAC-MD-32: 1,02 [0,87; 1,20] 0,763 LAC-MD-36: 1,06 [0,93; 1,21] 0,387

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse *	1,50 [0,77; 2,91] 0,230	LAC-MD-32: 0,92 [0,49; 1,76] 0,811 LAC-MD-36: 1,33 ¹ [0,65; 2,71] 0,434
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	1,55 [0,73; 3,26] 0,252	LAC-MD-32: 1,22 [0,48; 3,09] 0,675 LAC-MD-36: 1,76 ¹ [0,76; 4,06] 0,185
Mortalität (Peto-OR)		
Gesamt mortalität	1,00 [0,06; 15,93] 1,00	LAC-MD-32: 4,61 [0,25; 85,68] 0,306 LAC-MD-36: 6,95 [0,14; 350,8] 0,333
<p>* IPD-Meta-Analyse trotz festgestellter Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes durchgeführt</p> <p>ⁿ Beobachtete Effektmodifikationen (in Klammern die Patientengruppe, die primär profitiert):</p> <p>1 Hinweis einer Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad (III)</p> <p>2 Beleg einer Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad (III)</p> <p>3 Hinweis einer Effektmodifikation bzgl. Alter (≥65)</p> <p>4 Beleg einer Effektmodifikation bzgl. Alter (≥65)</p> <p>5 Hinweis einer Effektmodifikation bzgl. Region (RW1)</p> <p>6 Beleg einer Effektmodifikation bzgl. Region (Region RW1)</p>		

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Beantwortung von Fragestellung 1 ergeben sich bzgl. der Dyspnoe und der COPD-Symptomatik (Husten, Auswurf und Brustsymptome) klinisch relevante und statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid/Formoterol. Bei der Exazerbationshäufigkeit zeigen die - bzgl. dieses Endpunktes heterogenen - Studien keinen signifikanten Unterschied. Die Endpunkte zur Lebensqualität (SGRQ und EQ-5D) zeigten ausschließlich beim SGRQ-Gesamtscore einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zur Monotherapie mit Formoterol. Die Sicherheitendpunkte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Abbrüche

aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Mortalität lassen ebenfalls keinen signifikanten Vor- oder Nachteil erkennen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen weisen beim Endpunkt Dyspnoe auf eine Effektmodifikation bzgl. Schweregrad hin. Die Patienten mit dem Schweregrad III profitieren besonders von der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid/Formoterol. Bei der COPD-Symptomatik ist eine Effektmodifikation bzgl. Schweregrad und Alter möglich. Hierbei profitieren insbesondere Patienten mit dem Schweregrad III bzw. ältere Patienten (≥ 65 Jahre) unabhängig vom Schweregrad.

4.3.1.3.3.2 Fragestellung 2 - Patienten mit COPD Stufe III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und einer ICS-Begleittherapie

Tabelle 4-224: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte - Fragestellung 2

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien Effektschätzer [Konfidenzintervall] p-Wert	Ergebnis ergänzender Studien oder IPD-Meta-Analysen Effektschätzer [Konfidenzintervall] p-Wert
Morbidity		
Dyspnoe:		LAC-MD-36:
TDI-Responder (OR)	1,21 [0,30; 4,82] 0,786	-499E51 [0,00; I] 1,000 ^a
TDI-Gesamtscore * (Mittelwertsdifferenz)	-2,35 [-4,88; 0,19] 0,0689	LAC-MD-36: n.b.
COPD-Symptome:		LAC-MD-36:
E-RS-Responder (OR)	0,45 [0,12; 1,65] 0,227	0,00 [0,00; I] 1,000
E-RS-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)	1,851 [-0,66; 4,36] 0,1464	LAC-MD-36: n.b.

Moderate Exazerbationen		LAC-MD-36:
Risk Ratio:	0,66 [0,26; 1,66] 0,376	0,83 [0,18; 3,96] 0,819
		LAC-MD-32:
		1,75 [0,43; 7,17] 0,437
Rate Ratio:		LAC-MD-36:
	0,83 [0,25; 2,73] 0,765	4,02 [0,32; 51,32] 0,284
		LAC-MD-32:
		n.b.
Schwere Exazerbationen		
Peto-OR:	-	-
Rate Ratio:		LAC-MD-36:
	0,01 [0,00; 2E47] 0,933	0,046 [0,00; 86E97] 0,979
		LAC-MD-32:
		n.b.
Moderate/ schwere Exazerbationen		LAC-MD-36:
Risk Ratio:	0,66 [0,26; 1,66] 0,376	0,83 [0,18; 3,96] 0,819
		LAC-MD-32:
		1,75 [0,43; 7,17] 0,437
Rate Ratio:		LAC-MD-36:
	0,79 [0,25; 2,52] 0,696	2,24 [0,25; 19,00] 0,460
		LAC-MD-32:
		n.b.

Exazerbationen (EXACT)*		LAC-MD-36:
	2,28 [0,86; 6,00] 0,096	1,23 [0,07; 20,20] 0,885
Lebensqualität		
SGRQ-Responder (OR)		LAC-MD-36:
	0,56 [0,13; 2,51] 0,450	0,00 [0,00; 1] 1,00
SGRQ-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)		LAC-MD-36:
	3,06 [-8,72; 14,84] 0,6057	n.b.
EQ-5D (Mittelwertsdifferenz)	ACLIFORM: <i>Weighted Healthy Index Score:</i> -0,049 [-0,18; 0,08] 0,4644 <i>Visual Analog Scale:</i> -0,57 [-13,15; 12,01] 0,9275	-
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (Risk Ratio)	1,28 [0,71; 2,30] 0,406	LAC-MD-32 (Peto-OR): 42,52 [1,72; 1051] 0,022 LAC-MD-36 (RR): 1,50 [0,76; 2,98] 0,246
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse * (Peto-OR)	5,87 [0,11; 305,8] 0,380	-
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen * (Peto-OR)	0,10 [0,00; 5,23] 0,254	-
Mortalität (Peto-OR)		
Gesamtmortalität	-	-

* IPD-Meta-Analyse trotz festgestellter Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes durchgeführt

a: Ergebnis nicht interpretierbar

n.b.: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergierte.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Beantwortung von Fragestellung 2 zeigen sich keine signifikanten Unterschied bei den Wirksamkeitsendpunkten zwischen der Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid/Formoterol und der Monotherapie mit Formoterol. Die Sicherheitendpunkte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Mortalität lassen ebenfalls keinen signifikanten Vor- oder Nachteil erkennen. Der Unterschied in der Rate der unerwünschten Ereignissen aus der Studie LAC-MD-32 basiert auf ganz wenigen Patienten und Ereignissen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-225: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-226: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-227: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-228: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-229: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-230: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-231: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-232: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-233: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Trifft nicht zu.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Trifft nicht zu.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Bewertung des Zusatznutzens wurden vier randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Dabei handelt es sich um zwei 24-wöchige pivotale Studien (ACLIFORM und AUGMENT), eine 28-wöchige Verlängerungs- (LAC-MD-36) und eine 52-wöchige Langzeitsicherheitsstudie (LAC-MD-32). Für die pivotalen Studien (ACLIFORM und AUGMENT) wurde eine IPD-Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) durchgeführt. Alle vier Studien waren aktiv kontrolliert und verglichen die Kombinationstherapie Acridiniumbromid/Formoterol direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol.

Die zur Bewertung herangezogenen klinischen Studien werden anhand des *Consort*-Statement und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf die Studienqualität hin überprüft. Als Bewertungsgrundlage dienen die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokolle, -berichte, SAPs usw.)

Studienqualität

Die Methodik der Studien entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice*. Es handelt sich um qualitativ hochwertige Studien, die zudem von ausreichender Größe und somit geeignet sind, bei konsistenten Ergebnissen Belege zu generieren. Hinsichtlich der Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der bewertungsrelevanten Zielpopulation der Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext. (Link zu Abschnitt 4.3.1.2.1: Übertragbarkeit der Ergebnisse)

Das Verzerrungspotential auf Studienebene und Endpunktebene wird sowohl für die pivotalen Studien ACLIFORM und AUGMENT, als auch für die Langzeitsicherheitsstudie LAC-MD-32 als niedrig eingestuft.

Bei der Studie LAC-MD-36 handelt es sich um eine Verlängerungsstudie der Studie AUGMENT. Dabei wurden die Patienten in der gleichen Weise wie in der Lead-in-Studie weiterbehandelt. Den Patienten war die Teilnahme an der Verlängerungsstudie in den US-amerikanischen und Kanadischen Zentren freigestellt. Von 56,1 % der Patienten (bezogen auf die Zahl der ursprünglich randomisierten Patienten) wurde diese Option gewählt. Aufgrund des hohen Anteils ausgeschiedener Patienten und der post-random Selektion kann die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht länger angenommen werden. Des Weiteren wurde die Studie von nur 47,0 % der ursprünglichen randomisierten Patientenpopulation beendet. Für die Auswertung bedeutet dies eine sehr hohe Anzahl von fehlenden Werten, sodass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Verzerrungspotential der Studie LAC-MD-36 wird somit als hoch eingeschätzt. Dies gilt entsprechend für alle Endpunkte. Die Endpunktdaten der LAC-MD-36 werden im Dossier dargestellt, aber aufgrund der Verzerrung jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Studienqualität und Aussagekraft der pivotalen Studien (ACLIFORM und AUGMENT), der IPD-Meta-Analyse und der Langzeitstudie (LAC-MD-32) sind jeweils hoch und damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzen werden die Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit* berücksichtigt.

Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen werden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert. Daher ist die Validität der herangezogenen Endpunkte aufgrund der in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargelegten Validierungen insgesamt als hoch einzuschätzen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG [39]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inklusive Angabe von 95 %-Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Textverfahren und "statistischer Signifikanz" der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für multiples Testen erfolgt. Auch wurden die post-hoc Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten- bzw. Ereigniszahl durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Dieses betrifft insbesondere die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 und die Analysen der Fragestellung 2.

Für alle Endpunkte der Fragestellung 2 wurde die Verzerrungswahrscheinlichkeit in allen Studien aufgrund der sehr kleinen Patienten- und Ereigniszahlen als hoch beurteilt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Fragestellung 1

Für die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den Patienten mit COPD Stufe II oder III ohne Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden (vgl. Tabelle 4-234).

Gemäß der Verfo des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen dann vor, „wenn ein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...] erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

Die durchgeführte IPD-Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) zeigt einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Dyspnoe (mittels TDI erhoben) und der COPD-Symptomatik (mittels E-RS erhoben). Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des SGRQ-Gesamtscores.

Der BDI Mittelwert zeigt, dass die Patienten eine 50% Beeinträchtigung der Atemtätigkeit zum Ausgang der Studie aufwiesen [6]. Atemnot ist eines der Hauptsymptome der COPD und stellt für die Patienten eine schwerwiegende Beeinträchtigung dar. Sie schränkt nicht nur die Belastbarkeit im Alltag ein, sondern führt auch zu einem allgemeinen Schonverhalten der Patienten. Hierdurch geraten die Patienten in einen Kreislauf aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung, welcher zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der

Lebensqualität führt. Darüber hinaus ist die Atemnot ein Symptom der bronchialen Obstruktion. Über die Zeit kann es zu einer zunehmenden Fixierung der Atemwege mit deren Kollaps bei forciertem Ausatmen kommen. Dies kann zur Überblähung der Lunge sowie Folgeschäden der Lunge und des Herzkreislaufs führen. Schlecht eingestellte Atemtätigkeit erhöht die Wahrscheinlichkeit von Krankenhausaufenthalten und Mortalität. Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® wirkt dieser Entwicklung entgegen, indem die Dyspnoe in einem Ausmaß gelindert wird, das signifikant höher ist als unter der Vergleichstherapie Formoterol. Die Linderung der Atemnot ist ebenso wie die klinisch signifikante Linderung der COPD-Symptomatik für die Patienten direkt spürbar, wie die Erhebung mittels Patienten-berichteter Instrumente gezeigt hat. Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® erreicht damit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit des Gesundheitszustands des Patienten und seiner Lebensqualität.

Der Zusatznutzen bzgl. Dyspnoe gilt für die Gesamtpopulation (COPD-Patienten der Schweregrade II und III), zudem ergab eine Untersuchung potentieller Effektmodifikationen einen Hinweis darauf, dass insbesondere Patienten mit Schweregrad III von der Behandlung mit der Wirkstoffkombination profitieren. Bei der COPD-Symptomatik wurden ebenfalls Patienten mit Schweregrad III als besonders profitierende Gruppe identifiziert (Beleg für eine Effektmodifikation nach Schweregrad und Altern). Außerdem zeigt sich bei der COPD-Symptomatik ein Zusatznutzen für alle Patienten der Schweregrade II und III mit 65 Jahren und älter (Beleg für eine Effektmodifikation nach Alter).

In weiteren Endpunkten zur Wirksamkeit und Lebensqualität (Exazerbationen, EQ-5D) war Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® in der Regel der Vergleichstherapie Formoterol numerisch überlegen. Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® der Vergleichstherapie Formoterol nachweisbar.

Tabelle 4-234: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkten zu Fragestellung 1 (Patienten mit COPD Stufe II oder III ohne ICS-Begleittherapie)

Patientenrelevante Endpunkte	Operationalisierung	Zusatznutzen gegenüber Formoterol
Morbidität		
Dyspnoe	TDI (Transition Dyspnea Index)	+
COPD-Symptome	E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms)	+
COPD-Exazerbationen	HCRU (Health care resource utilisation)	=
	EXACT (EXAcerbations of Chronic Pulmonary)	=

Disease Tool)		
Lebensqualität		
Lebensqualität (krankheitsspezifisch)	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	(+)
Lebensqualität (allgemein)	EQ-5D (EuroQOL five dimensions questionnaire)	=
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	=
Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis	=
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrachen	=
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	=
+ Acclidiniumbromid/Formoterol signifikant ($p < 0,05$) und klinisch relevant besser (+) Acclidiniumbromid/Formoterol signifikant ($p < 0,05$) besser = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,05$) (-) Formoterol signifikant ($p < 0,05$) besser - Formoterol signifikant ($p < 0,05$) und klinisch relevant besser		

Fragestellung 2

Für die COPD-Patienten der Stufen III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, die eine begleitende ICS Therapie erhielten, konnten in der Zusammenschau der Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl von Patienten keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol (vgl.

Tabelle 4-235) getroffen werden.

In den durchgeführten Analysen waren hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit, Sicherheit und Mortalität keine Unterschiede zwischen der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol nachweisbar.

Tabelle 4-235: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte zu Fragestellung 2 (Patienten mit COPD Stufe III oder IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit einer ICS-Begleittherapie)

Patientenrelevante Endpunkte	Operationalisierung	Zusatznutzen gegenüber Formoterol
Morbidität		
Dyspnoe	TDI (Transition Dyspnea Index)	=
COPD-Symptome	E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms)	=
COPD-Exazerbationen	HCRU (Health care resource utilisation)	=
	EXACT (EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool)	=
Lebensqualität		
Lebensqualität (krankheitsspezifisch)	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	=
Lebensqualität (allgemein)	EQ-5D (EuroQOL five dimensions questionnaire)	=
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	=
Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis	=
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen	=
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	=
+ Acclidiniumbromid/Formoterol signifikant ($p < 0,05$) und klinisch relevant besser; (+) Acclidiniumbromid/Formoterol signifikant ($p < 0,05$) besser; = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,05$); (-) Formoterol signifikant ($p < 0,05$) besser; - Formoterol signifikant ($p < 0,05$) und klinisch relevant besser		

4.4.2 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 0 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-236: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit COPD Stufe II mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr	Beträchtlicher Zusatznutzen
Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr	Beträchtlicher Zusatznutzen
Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr	Kein Zusatznutzen belegbar*
Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	Kein Zusatznutzen belegbar
*Aufgrund fehlender Daten kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Trifft nicht zu.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Trifft nicht zu.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²², Molenberghs 2010²³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁵) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

²² Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²³ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁵ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Trifft nicht zu.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Kürzel	Titel	Referenz
ACLIFORM (M/40464/30)	Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease	[28]
AUGMENT (LAC-MD-31)	Clinical Study Report LAC-MD-31 - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared with Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	[30]
LAC-MD-36	A Phase III, Long-Term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	[31]
LAC-MD-32	A Long-Term, Randomized Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	[32]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Aclidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 08.04.2014; 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Aclidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 07.03.2014; 2014.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A12-13. Version 1.0 2012 [updated 21.12.2012]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A13-40) 2014 [updated 12.02.2014]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A14-22) 2014 [updated 13.10.2014]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *The European respiratory journal*. 2011;37(2):264-72.
7. Mahler DA, Witek TJ, Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *Copd*. 2006;2:99-103.
8. Evidera. EXACT-PRO Initiative 2014 [updated 2014; cited 26.11.2014]. Available from: <http://www.exactproinitiative.com/>.
9. Leidy NK, Murray LT. Patient-reported outcome (PRO) measures for clinical trials of COPD: the EXACT and E-RS. *Copd*. 2013;10:393-8.
10. 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. *Respiratory research*. 2014;15:124.
11. 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;69:443-9.
12. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *The European respiratory journal Supplement*. 2003;41:46s-53s.
13. 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. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11:316-25.
14. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, Roberts L, Powers JH, Sethi S, et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183:323-9.
 15. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *Copd*. 2005;2:75-9.
 16. Beunckens C, Molenberghs G, Kenward MG. Direct likelihood analysis versus simple forms of imputation for missing data in randomized clinical trials. *Clinical trials (London, England)*. 2005;2:379-86.
 17. Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics*. 1997;53:983-97.
 18. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:178.
 19. Almirall SA. 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 2011 [updated 25.03.2013]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38.
 20. Almirall SA. 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 P 2011. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38.
 21. Almirall SA. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROLFUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUALCOMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 2011. Available from: <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
 22. 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) 2011 [updated 05.04.2013]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437397>.
 23. Forest Laboratories. Lac-Md-31- 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) 2011 [updated 07.01.2013]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437397>.
 24. Forest Laboratories. LAC-MD-36- 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) 2012 [updated 30.06.2013]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572792>.

25. Forest Laboratories. Lac-Md-36 - A Phase III, Long-term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 2012 [updated 08.07.2013]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01572792>.
26. Forest Laboratories. LAC-MD-32 - Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2011 [updated 05.04.2013]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437540>.
27. Forest Laboratories. Lac-Md-32 - A Long-Term, Randomized, Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 2011 [updated 17.10.2012]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437540>.
28. Almirall SA. Clinical Study Report M/40464/30R - Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. 2013.
29. Almirall SA. Long-term Efficacy and Safety of Acclidinium/Formoterol Fixed-Dose Combination 2011 [updated 08.02.2013]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462942>.
30. Forest Research Institute Inc. Clinical Study Report LAC-MD-31 - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared with Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2013.
31. Forest Research Institute Inc. Clinical Study Report LAC-MD-36 - A Phase III, Long-Term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2013.
32. Forest Research Institute Inc. Clinical Study Report LAC-MD-32 - A Long-Term, Randomized Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2013.
33. Witek TJ, Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. The European respiratory journal. 2003;21(2):267-72.
34. Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, Sethi S, Leidy NK, Group E-PS. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. Chest. 2011;139:1388-94.
35. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, Murray L, Winnette R, Howard K, et al. Development of the EXacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool (EXACT): a patient-reported outcome (PRO) measure. Value in health : the journal of

- the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011;13:965-75.
36. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory medicine*. 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 3-7.
37. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2007;5:70.
38. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005;14(6):1523-32.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Methodenpapier Version 4.1: Allgemeine Methoden 2013 [updated 28.11.2013/09.01.2015]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-237 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.12.2014	
Zeitsegment	1974 to 2014 December 11	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	aclidinium*.mp.	305
2	exp aclidinium/	281
3	#1 OR #2	305
4	formoterol*.mp.	6106
5	exp formoterol/	4500
6	#4 OR #5	6106
7	exp COPD/	74851
8	Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.mp.	39017
9	#7 OR #8	79502
10	random:.tw.	930964
11	placebo:.mp.	340606
12	double-blind:.tw.	151685
13	#10 OR #11 OR #12	1148009
14	#3 AND #6	122
15	#13 AND #14	76

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-238 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.12.2014	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2014 Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 19, 2014 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 11, 2014	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	aclidinium*.mp.	95
2	aclidinium bromide.mp.	84
3	#1 OR #2	95
4	formoterol*.mp.	1856
5	#3 AND #4	11
6	randomized controlled trial.pt.	401928
7	randomized.mp.	611154
8	placebo.mp.	170359
9	#6 OR #7 OR #8	662976
10	#5 AND #9	5

Anmerkung: In der Datenbank MEDLINE mit der Suchoberfläche Ovid konnten für “aclidinium” und “formoterol“ keine MeSH-Begriffe identifiziert werden. Zur Überprüfung der Verfügbarkeit von MeSH-Begriffen in anderen Datenbanken, wurde mit der Suchoberfläche PubMed nach solchen gesucht (vgl. Tabelle 4-239). In PubMed waren *Supplementary Concept*-Begriffe verschlagwortet. Die Suche mit diesen in PubMed ergab zwei Treffer, die mit der Suche in Ovid übereinstimmen. Die Treffer werden weder im Flow Chart noch in der Dokumentation der Treffer aufgeführt.

²⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-239 (Anhang): Dokumentation der zusätzlichen Suchstrategie in PubMed

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	12.12.2014	
Zeitsegment	Kein Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"acridinium bromide" [Supplementary Concept]	58
2	"formoterol" [Supplementary Concept]	1286
3	#1 AND #2	2

Tabelle 4-240 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	11.12.2014	
Zeitsegment	Kein Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	acridinium*	102
2	formoterol*	1760
3	#1 and #2	15

Von den 15 Treffern sind 9 Treffer in der Kategorie „Trials“.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
Datum der Suche 11.12.2014
Suchstrategie acclidinium AND formoterol [ALL-FIELDS]
Treffer 12

Studienregister EU-CTR (EU Clinical Trials Register)
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 11.12.2014
Suchstrategie acclidinium AND formoterol [ALL-FIELDS]
Treffer 7

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 11.12.2014
Suchstrategie aclidinium AND formoterol [ALL-FIELDS]
Treffer 59 Treffer 17 Studien

Studienregister Pharmnet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html>
Datum der Suche 11.12.2014
Suchstrategie aclidinium UND formoterol [Textfelder]
Treffer 5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Trifft nicht zu, da keine Dokumente ausgeschlossen wurden, die im Volltext gesichtet wurden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-241 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)

Studientitel	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
Efficacy and Safety of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate	NCT01078623	[1]	A6
Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Acclidinium/Formoterol Fixed Dose Combination and Formoterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT01551888	[2]	A4
Efficacy and Safety Study of Two Fixed-dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo (LAC-MD-27)	NCT01049360	[3]	A6
Comparison of Acclidinium Bromide and Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT00706914	[4]	A4
Study of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT01908140	[5]	A4
Acclidinium/Formoterol Fixed Combination Dose Finding Study	NCT00626522	[6]	A6
Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	NCT01120093	[7]	A6
Evaluation of Tolerability and Pharmacokinetics of Roflumilast, 250µg and 500µg, as add-on to Standard COPD Treatment to Treat Severe COPD (OPTIMIZE)	NCT02165826	[8]	A2
EU-CTR			
A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of form...	2007-003648-31	[9]	A2

A 453 randomized, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) co...	2007-004435-30	[10]	A6
Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acridinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acridinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all ad...	2009-015901-38	[11]	A2
Efficacy and safety of three doses of acridinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chron...	2009-017380-42	[12]	A2
A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Twice-Daily Acridinium Bromide Formoterol Fumarate Compared with Twice-Daily	2013-000116-14	[13]	A2
A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-d...	2013-003127-11	[14]	A6
WHO ICTRP			
Study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed - dose combination regarding symptoms and health status in patients with moderate COPD switching from treatment with any standard COPD regimen	EUCTR2013-003127-11-CZ	[15]	A6
A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Twice-Daily Acridinium Bromide /Formoterol Fumarate Compared with Twice-Daily Salmeterol/Fluticasone Propionate for 24-Weeks Treatment in Symptomatic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	EUCTR2013-000116-14-HU	[16]	A8
Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Acridinium/Formoterol Fixed Dose Combination and Formoterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT01551888	[17]	A8
Efficacy and Safety of Three Doses of Acridinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	NCT01120093	[18]	A8
Efficacy and Safety of Two Fixed Dose Combinations of Acridinium Bromide With Formoterol Fumarate	NCT01078623	[19]	A8
Efficacy and safety of three doses of acridinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	EUCTR2009-017380-42-DE	[20]	A8
Efficacy and Safety Study of Two Fixed-dose Combinations of Acridinium Bromide With Formoterol	NCT01049360	[21]	A8

Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo LAC-MD-27			
Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	EUCTR2009-015901-38-DE	[22]	A8
Comparison of Acclidinium Bromide and Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT00706914	[23]	A8
A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	EUCTR2007-003648-31-DE	[24]	A8
A Randomised, 4-week, Placebo-controlled, Double-blind, 6 Arm Parallel Group, Dose-finding Clinical Trial, to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Three Different Doses of Formoterol Combined With the Inhaled Anticholinergic Acclidinium Bromide, Acclidinium Bromide Monotherapy and Formoterol Monotherapy All Administrated Once Daily by Inhalation Via Almirall Inhaler in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	NCT00626522	[25]	A8
A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic acclidinium bromide 200µg, acclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	EUCTR2007-004435-30-CZ	[26]	A8
PharmNet.Bund			
A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen	2013-003127-11	[27]	A8
A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer®	2007-003648-31	[28]	A8

and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.			
Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	2009-017380-42	[29]	A8
Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	2009-015901-38	[30]	A8
A1 – Population nicht wie definiert A2 – Intervention nicht wie definiert A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 – Studie nicht im RCT-Design A5 – keine patientenrelevanter Endpunkt A6 – Studiendauer kürzer als definiert A7 – keine Volltextpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar A8 – Mehrfachpublikation (Dublette)			

1. Almirall S. A., Forest Laboratories (2010): Efficacy and Safety of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate (NCT01078623). Stand des Eintrags: November 5, 2010. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078623>

2. Forest Laboratories, Almirall S. A. (2012): Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Acclidinium/Formoterol Fixed Dose Combination and Formoterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01551888). Stand des Eintrags: August 22, 2012. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551888>

3. Forest Laboratories, Almirall S. A. (2009): Efficacy and Safety Study of Two Fixed-dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo (NCT01049360). Stand des Eintrags: September 30, 2011. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049360>

4. Forest Laboratories, Almirall S. A. (2008): Comparison of Acclidinium Bromide and Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT00706914). Stand des Eintrags: September 30, 2011. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706914>

5. Almirall S. A. (2013): Study of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01908140). Stand des Eintrags: September 29, 2014. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908140>
6. Almirall S. A., Forest Laboratories (2008): Acclidinium/Formoterol Fixed Combination Dose Finding Study (NCT00626522). Stand des Eintrags: July 9, 2010. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626522>
7. Almirall S. A., Forest Laboratories (2010): Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients (NCT01120093). Stand des Eintrags: August 14, 2012. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120093>
8. Takeda (2014): Evaluation of Tolerability and Pharmacokinetics of Roflumilast, 250µg and 500µg, as add-on to Standard COPD Treatment to Treat Severe COPD (NCT02165826). Stand des Eintrags: June 12, 2014. Zugriff: 29.10.2014. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165826>
9. Laboratorios Almirall SA (2007): M/273fo/22 - A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of form (2007-003648-31). Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003648-31
10. Laboratorios Almirall SA (2008): M/273fo/23 - A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) co (2007-004435-30). Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004435-30
11. Almirall SA (2010): M/40464/26 - Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all ad (2009-015901-38). Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015901-38
12. Almirall SA (2010): M/34273/29 - Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chron (2009-017380-42). Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017380-42
13. Almirall SAR, Development C (2013): M-40464-39 - A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Twice-Daily Acclidinium Bromide Formoterol Fumarate Compared with Twice-Daily S

(2013-000116-14). Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14

14. Novartis Pharma Services AG (2014): Cqva149a3401 - A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-d (2013-003127-11). Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11

15. Novartis Pharma Services AG (2014): Cqva149a3401 - A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen (EUCTR2013-003127-11-CZ). Stand des Eintrags: 30.06.2014. Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11

16. ALMIRALL SA, Research and Development (R&D) Centre (2013): M-40464-39 - A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Twice-Daily Acclidinium Bromide /Formoterol Fumarate Compared with Twice-Daily Salmeterol/Fluticasone Propionate for 24-Weeks Treatment in Symptomatic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (EUCTR2013-000116-14-HU). Stand des Eintrags: 07.10.2014. Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14

17. Forest Laboratories (2012): Lac-Pk-01 - A Phase 2a, Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study To Determine The Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Acclidinium/Formoterol 400/12 µg Fixed Dose Combination Via Almirall Inhaler And Formoterol 12 µg Via Foradil® Aerolizer® In Patients With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01551888). Stand des Eintrags: 17.10.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551888>

18. Almirall S.A. (2010): Las29;M/34273/29 - Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator All Administered Twice Daily by Inhalation in Patients With Stable Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (NCT01120093). Stand des Eintrags: 17.10.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120093>

19. Almirall S.A. (2010): M/40464/26 - Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Two Doses of Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo All Administered Twice Daily in Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.

(NCT01078623). Stand des Eintrags: 17.10.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01078623>

20. ALMIRALL S.A. (2010): M/34273/29 - Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (EUCTR2009-017380-42-DE). Stand des Eintrags: 28.01.2013. Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017380-42

21. Forest Laboratories (2010): Lac-Md-27 - Efficacy and Safety Study of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo All Administered Twice Daily (BID) to Patients With Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01049360). Stand des Eintrags: 17.10.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01049360>

22. ALMIRALL S.A. (2009): M/40464/26 - Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. (EUCTR2009-015901-38-DE). Stand des Eintrags: 17.12.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015901-38

23. Forest Laboratories (2008): Lac-Md-24 - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, 4-Week Pilot Study to Assess Symptoms in Stable, Moderate to Severe COPD Patients Taking Acclidinium Bromide 200 Mcg Once Daily in Combination With Formoterol Fumarate Once or Twice Daily Versus Formoterol Fumarate Twice Daily (NCT00706914). Stand des Eintrags: 17.10.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00706914>

24. Laboratorios Almirall S.A. (2008): M/273FO/22 - A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. (EUCTR2007-003648-31-DE). Stand des Eintrags: 19.03.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003648-31

25. Almirall S.A. (2008): CT001148 - A Randomised, 4-week, Placebo-controlled, Double-blind, 6 Arm Parallel Group, Dose-finding Clinical Trial, to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Three Different Doses of Formoterol Combined With the

Inhaled Anticholinergic Acclidinium Bromide, Acclidinium Bromide Monotherapy and Formoterol Monotherapy All Administrated Once Daily by Inhalation Via Almirall Inhaler in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (NCT00626522). Stand des Eintrags: 17.10.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00626522>

26. Laboratorios Almirall S.A. (2007): M/273FO/23 - A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic acclidinium bromide 200µg, acclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (EUCTR2007-004435-30-CZ). Stand des Eintrags: 19.03.2012. Zugriff: 24.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004435-30

27. Novartis Pharma Services AG (2013): CQVA149A3401 - A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen (EudraCT number: 2013-003127-11). Zugriff: 30.10.2014. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

28. Laboratorios Almirall S.A. (2007): M/273FO/22 - A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. (EudraCT number: 2007-003648-31). Zugriff: 30.10.2014. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

29. ALMIRALL S.A. (2009): M/34273/29 - Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (EudraCT number: 2009-017380-42). Zugriff: 30.10.2014. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

30. ALMIRALL S.A. (2009): M/40464/26 - Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. (EudraCT number: 2009-015901-38). Zugriff: 30.10.2014. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Wurde nicht durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-242 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-242 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

E.1: ACLIFORM (M/40464/30)

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACLIFORM (M/40464/30)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der langfristigen bronchodilatatorischen Wirksamkeit der zweimal täglichen (BID), inhalativen Verabreichung des Kombinationspräparates (FDC) Acridinium/Formoterol bei COPD-Patienten im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der Vorteile der inhalativen Verabreichung von Acridinium/Formoterol BID in Bezug auf die COPD-Symptomatik, den krankheitsbezogenen Gesundheitsstatus und COPD-Exazerbationen im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit der inhalativen Gabe von Acridinium/Formoterol BID bei COPD-Patienten im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle; FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acridiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 2:2:2:2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (29.05.2012) (global)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung des Textes. • Korrektur von Rechtschreibfehlern. • Entfernung der Spirometrie-Messung nach Minute 5. <u>Amendment 2 (04.10.2012) (global)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der statistischen Analyse gemäß den Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP). • Aktualisierung der Operationalisierung der COPD-Exazerbationen von „Jede, Leicht, Moderat, Schwer“ zu „Jede,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Moderat, Schwer“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer gepoolten Analyse (M/40464/30+LAC-MD-31) für die EU- und US-Zulassungsbehörden um die Reduktionsrate moderater und schwerer COPD-Exazerbationen darstellen zu können. • Aktualisierung der Sensitivitätsanalyse zur Bewertung der Robustheit des MMRM-Modells (Mixed model for repeated measures). • Hinzufügen einer zusätzlichen Analysepopulation; IT(Intention to treat) –Exazerbationen. <p>Lokale Amendments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Österreich (15.09.2011): Durchführung eines zusätzlichen monatlichen Schwangerschaftstest (OTC; Urin) zwischen den Untersuchungsterminen und beim letzten Follow-Up-Kontakt. • Bulgarien (03.11.2011): Durchführung eines zusätzlichen Schwangerschaftstests (OTC;Urin) zu den Untersuchungsterminen 1,2,3 und 5. • Deutschland (17.10.2011): Anpassung der Langzeitsauerstofftherapie von <15 auf <1 Stunde pro Tag als erlaubte Begleitmedikation. Herabsenkung des maximalen systolischen Ruheblutdrucks auf ≥ 160mmHg und des maximalen diastolischen Ruheblutdrucks auf ≥ 100mmHg. Der Follow-Up-Kontakt fand in Form eines Besuchs im Studienzentrum statt. • Kroatien (30.05.2011): Klärung der Altersgruppen für weibliche Patienten nach der Menopause im Hinblick auf die Einschlusskriterien.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene männliche oder nicht stillende, nicht schwangere weibliche Personen ab 40 Jahren mit stabiler, mittelschwerer bis schwerer COPD (Definition gemäß GOLD-Richtlinien) [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease]. • Aktuelle oder Ex-Raucher mit ≥ 10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Packungsjahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine frühere oder aktuelle Ashtma-Diagnose. • Keine COPD-Exazerbation innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening. • Keine COPD-Hospitalisierung innerhalb von drei Monaten vor dem Screening. • Keine Patienten, die sich aus Sicht des Untersuchers während der Studie einer Lungenrehabilitation unterziehen müssten oder diese bis drei Monate vor dem Screening begonnen oder beendet haben. • Keine Sauerstofflangzeittherapie ≥ 15 Stunden pro Tag; Änderung für Deutschland (Amendment 1) ≥ 1 Stunde pro Tag. • Kein Nachweis einer klinisch signifikanten Atemwegs- oder Herz-Kreislaufkrankung oder anderer Laborauffälligkeiten. • Keine Kontraindikationen gegenüber anticholinergischen Medikamenten; Patienten mit Blasenhalsostruktion, symptomatisch instabiler Prostatahypertrophie oder geschlossenem Weitwinkelglaukom dürfen nicht teilnehmen. • Keine frühere Teilnahme an anderen Studien mit Kombinationspräparaten (FDC).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Patienten wurden in 193 Zentren in 22 Ländern randomisiert: Zwei Zentren in Österreich, zwei Zentren in Belgien, fünf Zentren in Bulgarien, zwei in Kroatien, 12 Zentren in Tschechien, vier Zentren in Dänemark, fünf Zentren in Finnland, sieben Zentren in Frankreich, 28 Zentren in Deutschland, 15 Zentren in Ungarn, vier Zentren in Italien, sieben Zentren in den Niederlanden, 20 Zentren in Polen, 12 Zentren in Rumänien, fünf Zentren in Russland, sieben Zentren in der Slowakei, neun Zentren in Süd Afrika, acht Zentren in Süd Korea, sieben Zentren in Spanien, fünf Zentren in Schweden, 11 Zentren in der Ukraine und 16 Zentren in Großbritannien.</p> <p>Die Studie wurde finanziert von: Almirall S.A.; Barcelona, Spanien.</p> <p>Untersuchungsleiter:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cristina Sierra Ctra. Laurea Miro, 408-410 08980, Sant Feliu de Llobregat Barcelona, Spanien Tel: +34932913987</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Name: Aclidiniumbromid/Formoterolfumarate (FDC 400/12µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/12µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Aclidiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/6µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/6µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Aclidiniumbromid; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 400µg Aclidiniumbromid am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 12µg Formoterolfumarate am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name Placebo im Vergleich mit dem Kombinationspräparat Aclidiniumbromid/Formoterolfumarat und den Einzelpräparaten Aclidiniumbromid und Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit Lactose-Monohydrat am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)</p>	<p>Co-Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Baseline-Through-FEV_1-Wertes am Morgen, eine Stunde <u>nach</u> Verabreichung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Acclidinium-Monotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Baseline-Through-FEV₁-Wertes am Morgen, <u>vor</u> Verabreichung der Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Formoterol-Monotherapie. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Transition Dyspnoea Index (TDI) nach 24-wöchiger Gabe einer der beiden FDC, im jeweiligen Vergleich mit dem Placebo. • Veränderung der Baseline des Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nach 24-wöchiger Therapie mit einer der beiden Dosierungen der FDC, verglichen mit dem Placebo. <p>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte nur für die Zulassung in den USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Rate mittlerer und schwerer COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr auf Basis der gepoolten Daten von M/40464/30 und LAC-MD-31; Bei Verabreichung einer der beiden FDC, im jeweiligen Vergleich mit dem Placebo und der Acclidinium-Monotherapie. • Veränderungen beim SGRQ-Score nach 24-wöchiger Acclidinium-Monotherapie im Vergleich mit dem Placebo. <p>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte (Nennung wesentlicher zusätzlicher Variablen):</p> <p>Lungenfunktionstests (FEV₁, FVC und inspiratorische Kapazität [IC] mittels AUC [area under the curve] Darstellung); Zeit bis zum Erreichen des Peak FEV₁; COPD Exazerbationen; Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (TDI, SGRQ, EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire), EXACT (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) respiratorische Symptome (E-RS), erfasst im EXACT zu den vom Patienten angegebenen Ergebnissen (EXACT-PRO), nächtliche und morgendliche COPD-Symptome, Verwendung von schmerzstillenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamenten.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Evaluation von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Laboruntersuchungen und Vitalwerten • 12-Kanal-EKGs und 24-Stunden Langzeit-EKG (nur in der Teilstudie; hier nicht relevant) <p>Alle Prüfzentren verfügten über ein Masterscope® CT, einem fortschrittlichen System für zentralisierte, spirometrische Messungen. Es verfügt über eine Biometrische Fingerabdruck-Identifizierung und erfüllt die 21 CFR 11 Anforderungen. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter in den Studienzentren wurden vor Beginn der Studie im Umgang mit dem Masterscope® CT geschult. Das System wurde speziell entwickelt um die Abfolge der spirometrischen Messungen im Rahmen dieser klinischen Studie, zu dokumentieren. Nach jeder getätigten Messung wurden die gewonnenen Daten vom Versuchsleiter an die ERT GmbH übertragen. Gedruckte Berichte über jede durchgeführte Lungenfunktionsprüfung verblieben nach Studienende in den Prüfzentren.</p> <p>Jedes Studienzentrum wurde mit einem Tablet PC (TrialSlate®) ausgestattet auf denen die Daten für die elektronischen Fragebögen SGRQ und EQ-5D erhoben wurden. Baseline Dyspnoe Index (BDI) und TDI wurden von einem unabhängigen Interviewer erfragt bevor die elektronischen Fragebögen ausgefüllt wurden. Die gewonnenen Daten wurden an CRF Health übertragen und waren während der Studie für die Versuchsleiter online verfügbar.</p> <p>Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte mit einem EDC-System in elektronischer Form.</p> <p>Das EDC-System wurde so konfiguriert, dass nur der Prüfarzt und autorisierte klinische Mitarbeiter auf die Daten zugreifen und den elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF) korrigieren konnten. Alle Daten-Korrekturen oder Änderungen sowie der entsprechende Grund dafür wurden im Auditpfad chronologisch erfasst.</p> <p>Die Patienten erhielten von CRF Inc. ein in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen Terminplaner integriertes elektronisches Tagebuch, in dem sie jeden Tag ihre Daten aufzeichnen konnten. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter in den Studienzentren wurden in die Verwendung des Tagebuchs eingewiesen, um den Patienten beim Screening die Funktionsweise zu erklären und die Erläuterungen ggf. beliebig oft zu wiederholen. Darüber hinaus wurden den Patienten schriftliche Informationen zur Verwendung des Terminplaners ausgehändigt.</p> <p>Außerdem führten die Patienten ein handgeschriebenes Tagebuch in dem sie die Begleittherapie und unerwünschte Ereignisse vermerkten. Dieses brachten sie zu jeder Untersuchung mit. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter in den Studienzentren wurden in die Verwendung des Tagebuchs eingewiesen, um den Patienten beim Screening die Funktionsweise zu erklären und die Erläuterungen ggf. beliebig oft zu wiederholen.</p> <p>Das Datenmanagement wurde von Quintiles gemäß der SOP (Standard Operating Procedure) von Quintiles und Almiral S.A. durchgeführt und vom Datenmanagement der Almiral S.A. überwacht. Ein Auditpfad wurde eingerichtet um die Authentizität und Integrität der klinischen Daten zu überwachen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird eine Stichprobengröße von 1575 (350 pro aktivem Behandlungsarm und 175 für das Placebo) benötigt um eine Studienpower von 90 % zu erreichen und statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den FDC Dosierungen und Formoterol 12µg nachweisen zu können, nämlich 65 mL beim morgendlichen Through-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen. Angenommen wurde dabei eine Standardabweichung von 260 mL. Bei den FDC Dosen und Aclidinium 400µg liegt der Behandlungsunterschied beim morgendlichen 1-Stunden-Post-Dosis-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen Behandlung bei 100 mL. Angenommen wurde dabei eine Standardabweichung von 280 mL bei Verwendung zweiseitiger Tests und Anpassung für einen Vergleich mit verschiedenen Therapien, bei einem Gesamt-Signifikanzniveau von 0,05.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen.</p> <p>Kriterien für den Ausschluss aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verstoß gegen die Einschlusskriterien (Angewandt wenn ein Patient nicht für die Randomisierung teilnahmeberechtigt ist (Visite 1)). • Falls ein UE aufgetreten ist müssen die Studienmitarbeiter entscheiden ob eine weitere Teilnahme an der Studie zu vertreten ist, oder ob der Patient ausgeschlossen wird. • Bei nichtansprechen auf die Therapie kann der Patient die Studie nach Absprache mit den Mitarbeitern verlassen. • Protokollverstöße die die Sicherheit des Patienten gefährden oder der Widerwille des Patienten weiter an der Studie teilzunehmen führten zum Ausschluss. • Der Widerruf der Genehmigung / Auf persönlichen Wunsch des Patienten. Es soll sichergestellt werden das der Widerruf nicht aufgrund eines UE's oder einer fehlenden Wirksamkeit des Medikaments geschah. • Lost-to-follow-up, wenn trotz der Patient trotz mehrerer Versuche nicht kontaktiert werden konnte. • Im Falle einer Exazerbation wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen wenn eine weitere Teilnahme von Arzt oder Patient als nicht sicher erachtet wurde. • Sonstige Gründe wie z. B. Schwangerschaft oder ähnliches.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives-Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acclidiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 2:2:2:2:1.</p> <p>Durch das IWRS erfolgte die Stratifizierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach dem Raucherstatus am Tag des Screenings um ein ausgewogenes Verhältnis von Rauchern und Nichtrauchern in allen Therapiegruppen zu gewährleisten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden beim Screening in IWRS registriert (zwecks Zuweisung einer Patientenidentifikationsnummer). Außerdem erfolgte durch IWRS die Stratifizierung nach ihrem Raucherstatus um ein ausgewogenes Verhältnis von Rauchern und Nichtrauchern in allen Therapiegruppen zu gewährleisten. Die Randomisierung in die einzelnen Behandlungsgruppen erfolgte durch IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor Beginn der Studie wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan erstellt. In diesem Zusammenhang wurde den Behandlungsgruppen von der Almirall Statistik-/Programmiergruppe eine Randomisierungsnummer zugewiesen. In dem Moment, in dem der Patient die Einwilligungserklärung (ICF) unterzeichnete, wiesen die Studienmitarbeiter jedem Patienten eine Patientenidentifikationsnummer zu, indem sie das IWRS anriefen und leiteten dann die Run-in-Phase ein. Die Patienten wurden mithilfe des IWRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a),b) und c) treffen zu Almirall, Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer wurde verblindet, so dass nicht bekannt wurde, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Die Verblindung wurde nur im medizinischen Notfall aufgehoben, indem der Versuchsleiter beim IWRS anrief und über die entsprechende Medikation aufgeklärt wurde. Nachdem der Code eines Patienten offen gelegt wurde, wurde dieser sofort aus der Studie ausgeschlossen. Während der Behandlungen erfolgte die Identifikation der Patienten durch eine Identifikationskarte, die sie als Teilnehmer der Studie auswies.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden Acclidiniumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombinationspräparate und das Placebo mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Nur die COPD-Exazerbations-Variablen wurden in der ITT-Exazerbationspopulation bestimmt. Die Analysen der co-primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden zusätzlich auf Basis der PP-Population berechnet um die Aussagekraft der Ergebnisse bewerten zu können. Die Safety-Outcomes wurden unter Verwendung der Sicherheitspopulation analysiert.</p> <p>Die co-primären Wirksamkeitsvariablen (Veränderung ggü. Baseline beim Through-FEV₁ und Veränderung ggü. Baseline beim 1-hour morning post-dose-FEV₁) wurden analysiert mit dem MMRM (Mixed model for repeated measures); Dieses umfasste den FEV₁ (vor und nach Einnahme des Bronchilidators Salbutamol), das Alter und das Baseline FEV₁ als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed effect factors.</p> <p>Die Wirksamkeitsparameter (Veränderungen vom Baseline SGRQ-Total-Score und Verbesserung des TDI-Focal-Score in Woche 24) wurden mit MMRM analysiert; Es wurde angepasst für den entsprechenden Baseline-Wert (SGRQ-Baseline oder Baseline Dyspnoe Index) und das Alter als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und Intreaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed effect factors.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen den Patienten wurde durch Anwendung einer „unstructured covariance matrix“ im Mixmodell dargestellt.</p> <p>Die Rate der COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr wurde mit der Negativ-Binomialen-Regression analysiert, mit dem Alter als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Baseline ICS-Gebrauch, Baseline COPD-Schweregrad und Raucherstatus als Faktoren. Fall dieses Modell nicht zu einem Ergebnis führte wurde die Rate der COPD-Exazerbationen mit dem Poisson Regressionsmodell mit robuster Varianzschätzung und der „Sandwich-method“ berechnet.</p> <p>Die Safety-Outcomes wurden über die Zeit, nach Behandlungsgruppe per deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Gepoolte Analyse der pivotalen Studien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	<p>Die prädefinierte statistische Zusammenfassung (gepoolte Analyse) der pivotalen Studien dient der Abschätzung der Effekte der beiden Dosierungen der Wirkstoffkombinationen auf ausgewählte klinisch relevante Wirksamkeitsendpunkte (Lungenfunktion, Lebensqualität, COPD-Symptome und COPD-Exazerbationen).</p> <p>Die gepoolte Analyse der ITT-Population von M/40464/30 und LAC-MD-31 wurde gemäß SAP durchgeführt und soll die Präzision der Schätzung erhöhen. Dies ist besonders für solche Endpunkte und Analysen relevant, für die die Einzelstudien nicht gepowert waren (COPD-Exazerbationen, Subgruppenanalyse). Außerdem erlaubt die gepoolte Analyse den Behandlungseffekt der Wirkstoffkombination im Vergleich mit der Monotherapie abzuschätzen.</p> <p>Subgruppenanalyse: Die co-primären und sekundären Messungen zur Wirksamkeit der pivotalen Studien wurden in verschiedenen Subpopulationen analysiert um die Konsistenz der Effekte bei: Geschlecht, Altersgruppe, Rasse, BMI-Gruppe, COPD Schweregrad, Raucherstatus, Reversibilität des Broncholidators und bei gleichzeitigem ICS-Gebrauch beurteilen zu können.</p> <p>Weitere gepoolte Analyse: Die primäre Evidenz zur Sicherheit einer zweimal täglichen Gabe (BID) von Acclidinium/Formoterol wurde aus der gepoolten Analyse der doppelt-verblindeten, placebo- und aktiv kontrollierten, Parallelgruppen Phase III Studien, (M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36; „Placebo-kontrollierte Phase III Studienpopulation“) an Patienten mit moderater oder schwerer COPD gewonnen. Diese Population wurde für die primäre Sicherheitsanalyse ausgewählt da das Studiendesign dem der Placebo-kontrollierten und zur Zielpopulation gematchten Studien ähnelt.</p> <p>Alle Analysen für diese Population wurde für die fünf, in den Studien vorkommenden, Behandlungsarme präsentiert (Acclidinium/Formoterol 400/12 µg, Acclidinium/Formoterol 400/6 µg, Acclidinium 400 µg, Formoterol 12 µg und Placebo).</p> <p>Zur Sicherstellung der Vollständigkeit und Robustheit der Sicherheitsdaten wurden des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weiteren die gepoolten Daten aller Patienten ausgewertet, die mit Acclidinium/Formoterol 400/12 µg in den Phase III Studien behandelt worden sind. Diese Analyse beinhaltet außer den placebo-kontrollierten Studien M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36 auch die Daten der Studie LAC-MD-32.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) FDC 400/12µg BID (385) FDC 400/6µg BID (381) Acclidinium 400µg BID (385). Formoterol 12µg BID (384) Placebo BID (194) b) FDC 400/12µg BID (351) FDC 400/6µg BID (341) Acclidinium 400µg BID (335) Formoterol 12µg BID (339) Placebo BID (160) c) FDC 400/12µg BID (347/349)* FDC 400/6µg BID (339/340)* Acclidinium 400µg BID (327/332)* Formoterol 12µg BID (337/335)* Placebo BID (157/159)* *Patientenzahlen für Co-primären Endpunkt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	FDC 400/12µg BID: 34 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 12 • Nichteinhalten des Prüfplans: 6 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 10 • COPD-Exazerbation: 5 • Mangelnde Wirksamkeit: 0 • Andere: 0 FDC 400/6µg BID: 40 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 10; • Nichteinhalten des Prüfplans: 9 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 14 • COPD-Exazerbation: 2 • Mangelnde Wirksamkeit: 4 • Andere: 0 Acclidinium 400µg BID: 50 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 11 • Nichteinhalten des Prüfplans: 9 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbation: 7 • Mangelnde Wirksamkeit: 5 • Andere: 1 Formoterol 12µg BID:45 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 11 • Nichteinhalten des Prüfplans: 6 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 19 • COPD-Exazerbation: 3 • Mangelnde Wirksamkeit: 3 • Andere: 2 Placebo BID: 34 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 7 • Nichteinhalten des Prüfplans: 4 • Lost-to-Follow-Up: 0 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 14 • COPD-Exazerbation: 2 • Mangelnde Wirksamkeit: 6 • Andere: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 26. Oktober 2011 Datum des Abschlusses der Studie: 04. Januar 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 24 Wochen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

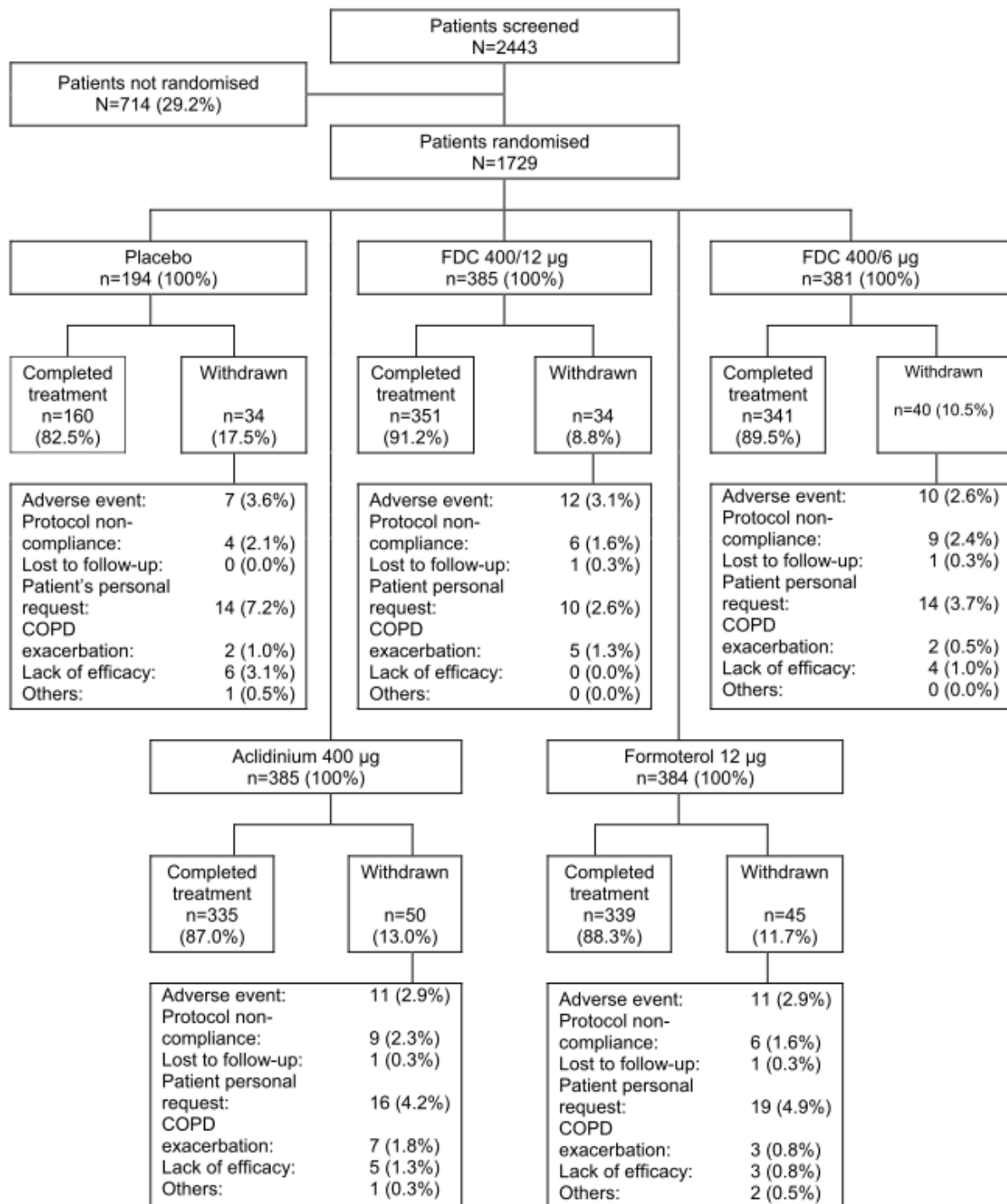


Abbildung 4-3: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 79)

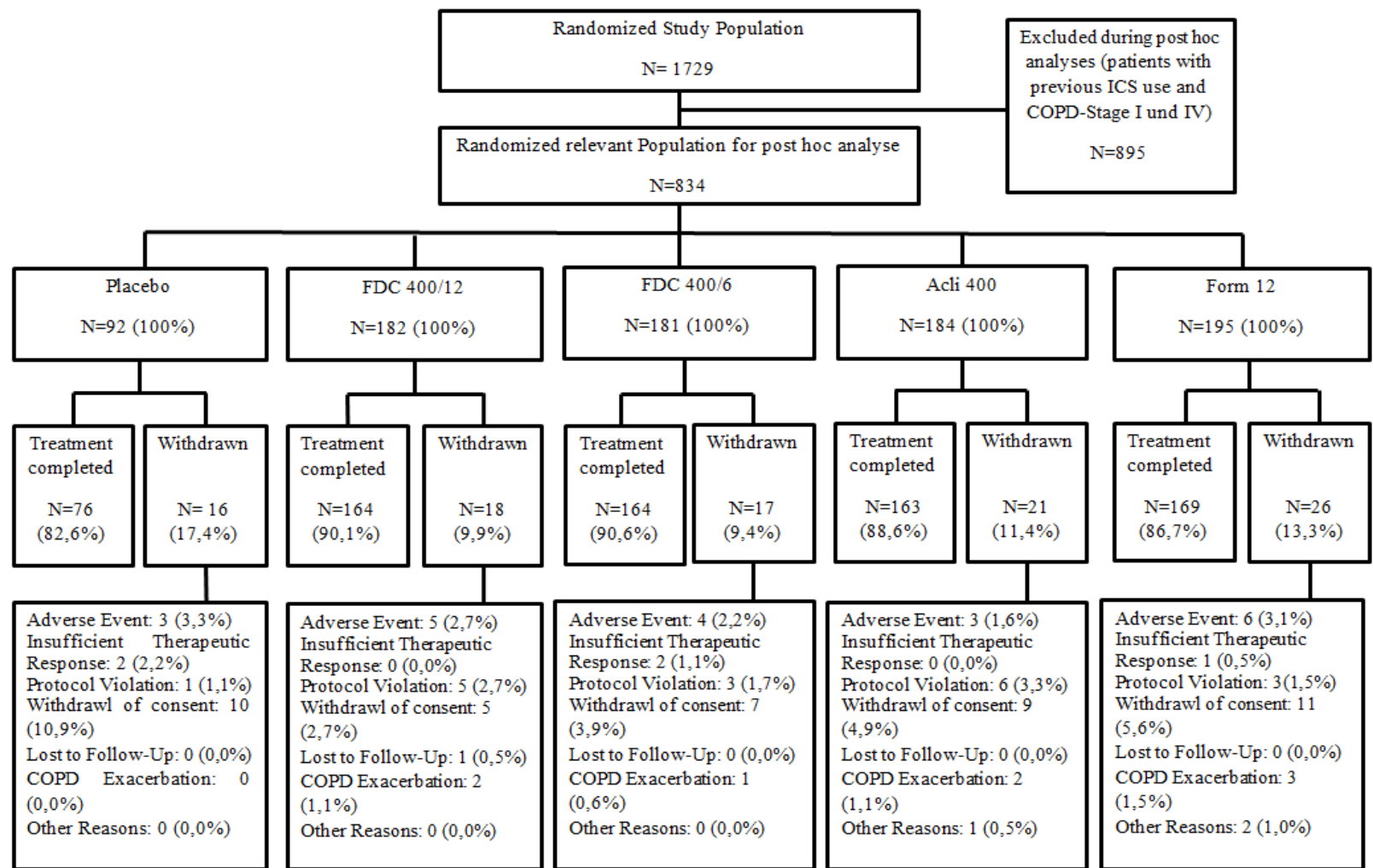


Abbildung 4-4: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle: 28.5.1.)

E.2: AUGMENT (LAC-MD-31)

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-243 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-243 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUGMENT (LAC-MD-31)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der langfristigen bronchodilatatorischen Wirksamkeit der zweimal täglichen (BID), inhalativen Verabreichung des Kombinationspräparates (FDC) Acridinium/Formoterol bei COPD-Patienten im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der Vorteile der inhalativen Verabreichung von Acridinium/Formoterol BID in Bezug auf die COPD-Symptomatik, den krankheitsbezogenen Gesundheitsstatus und COPD-Exazerbationen im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit der inhalativen Gabe von Acridinium/Formoterol BID bei COPD-Patienten im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle; FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acridiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (23.08.2011):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung von Informationen zum Gebrauch des Inhalators und zu Beschränkungen vor den Untersuchungsterminen. • Korrektur der Operationalisierung der Co-primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. • Klärung der klinischen Laborbestimmungen. • Korrektur der Health economics and outcomes research (HEOR)-Wirksamkeitsparameter. • Soweit notwendig, Klärung und Korrektur der Informationen durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das Protokoll.</p> <p><u>Amendment 2 (14.02.2012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition der Registrierungs-Visite (Visite 0) und der Screening-Visite (Visite 1). • Klärung der Beurteilung von Compliance, Neudefinition von nicht adäquatem Compliance und Erstellung einer Leitlinie, in welchen Fällen des Noncompliance der Sponsor der Studie zu informieren ist. • Klärung und Definition von nicht adäquatem Compliance in Bezug auf das elektronische Tagebuch. • Änderung der statistischen Analyseparameter für HEOR. • Soweit notwendig, Klärung und Korrektur der Informationen durch das Protokoll • Klärung von Beschränkungen der Begleitmedikation und bekannten Wechselwirkungen von Acridinium und Formoterol mit anderen Medikamenten. • Am Ende von Visite 7 Bereitstellung von Informationen hinsichtlich der Verlängerungsstudie LAC-MD-36. • Angleichung der Einverständniserklärung an CFR 21 (Teil 50 und 312); Revidiert am 01.04.2011. <p><u>Amendment 3 (07.01.2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Beurteilung von schwerwiegenden kardiologischen Ereignissen. • Zusätzliche Anforderungen für das Follow-Up bei COPD-Exazerbationen bei Patienten die verfrüht ausstiegen. • Aktualisierung des rechtlichen Status von Acridiniumbromid. • Klärung der Lebensqualitätsanalysen. • Aktualisierung der Kontaktdaten der FRI-Personals. • Klärung des Gebrauchs des elektronischen Tagebuchs und des TrialSlate für Patienten, die an LAC-MD-36 teilnehmen; (Nach Ende von Visite 7). • Aktualisierung der statistischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse durch Hinzufügen der ITT-Exazerbation-Population; Anpassungen und Ergänzung von Wirksamkeitsparametern (Responderanalysen FEV₁ und NNT Exazerbationen) zusammen mit anderen Klärungen in mehreren Abschnitten.</p> <p><u>Amendment 4 (20.03.2014):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anforderung für den Vergleich von Aclidinium 400µg und Placebo hinsichtlich der Veränderungen der Baseline des Saint Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Score in Woche 24 (Nur für die US-Einführung). • Als Reaktion auf die Anmerkungen der FDA, Definition einer Vielzahl von Strategien für die EU- und US-Einführung und zum konsequenten Umgang mit den Veränderungen in Amendment 1.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche und Weibliche Patienten ≥40 Jahre mit diagnostizierter moderater oder schwerer COPD(Definition gemäß GOLD-Richtlinien) [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease] • Aktuelle oder Ex-Raucher mit ≥10 Packungsjahren. • Keine COPD-Hospitalisierung innerhalb von drei Monaten vor dem Screening. • Keine Sauerstofflangzeittherapie ≥15 Stunden pro Tag • Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV₁) 10 bis 15 Minuten nach Verabreichung von Salbutamol ≥30 % und <80 % des prognostizierten Normalwertes und FEV₁/ forcierte Vitalkapazität (FVC) <70 %. • Keine klinisch signifikanten Atemwegserkrankungen mit Ausnahme von COPD. • Kein Nachweis einer klinisch signifikanten Atemwegs- oder Herz-Kreislaufkrankung oder anderer Laborauffälligkeiten. • Keine Kontraindikationen gegenüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anticholinergischen Medikamenten; Patienten mit Blasenhalsostruktion, symptomatisch instabiler Prostatahypertrophie oder geschlossenem Weitwinkelglaukom dürfen nicht teilnehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Patienten, die sich aus Sicht des Untersuchers während der Studie einer Lungenrehabilitation unterziehen müssen oder diese bis drei Monate vor dem Screening begonnen oder beendet haben. • Keine frühere Teilnahme an anderen Studien mit Kombinationspräparaten (FDC).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 222 Studienzentren durchgeführt von denen 205 ihre Patienten randomisierten: 178 Zentren in den USA, 9 Zentren in Kanada, 10 Zentren in Australien und 8 Zentren in Neu Seeland.</p> <p>Die Studie wurde finanziert von Forest Laboratories, NJ, USA.</p> <p>Leiter der klinischen Studie: Marco Taglietti, MD, Forest Research Institute, Inc. Harborside Financial Center - Plaza V Jersey City, New Jersey 07311 Telephone: 201-427-8453</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Name: Acclidiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/12µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/12µg am Morgen (8:00-10.00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Acclidiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/6µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/6µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Acclidiniumbromid; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 400µg Acclidiniumbromid am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Formoterolfumarat;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 12µg Formoterolfumarat am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name Placebo im Vergleich mit dem Kombinationspräparat Acclidiniumbromid/Formoterolfumarat und den Einzelpräparaten Acclidiniumbromid und Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit Lactose-Monohydrat am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Baseline-Through-FEV₁-Wertes am Morgen, eine Stunde <u>nach</u> Verabreichung der Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Acclidinium-Monotherapie. • Veränderung des Baseline-Through-FEV₁-Wertes am Morgen, <u>vor</u> Verabreichung der Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Formoterol-Monotherapie. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des TDI-Focal-Score in Woche 24 (Beide FDCs im Vergleich mit dem Placebo) • Veränderungen gegenüber der Baseline des St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in Woche 24 (Beide FDCs im Vergleich mit Acclidinium 400µg und mit dem Placebo (Nur für US-Einführung). • Reduktion der Rate mittlerer und schwerer COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr auf Basis der gepoolten Daten von M/40464/30 und LAC-MD-31; Bei Verabreichung von Acclidinium 400µg verglichen mit dem Placebo. • Reduktion der Rate mittlerer und schwerer COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr auf Basis der gepoolten Daten von M/40464/30

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und LAC-MD-31; Bei Gabe der FDC im Vergleich mit dem Placebo und der Acclidinium-Monotherapie.</p> <p>Zusätzliche Wirksamkeit (Nennung wesentlicher zusätzlicher Variablen):</p> <p>Lungenfunktion (Lungenfunktionstests vor und nach der morgendlichen Dosis, FEV1, FVC und inspiratorische Vitalkapazität werden bei jeder Visite überprüft (Mit Ausnahme des Lungenfunktionstest nach der morgendlichen Dosis in Woche 18)).</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationen auf Basis des electronic Case Report Form (eCRF). • COPD-Exazerbationen abgeleitet vom Exacerbation of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT). <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. • Körperliche Untersuchung. • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Urinanalyse, Chemie, Theophylline). • Elektrokardiogramm • Vitalwerte (Pulsfrequenz, sitzender, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz, Gewicht und Body Mass Index). <p>Gesundheitsökonomie- und Outcomeforschung (HEOR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instrument zur Bestimmung nächtlicher Symptome bei COPD (NiSCI); Instrument zur Bestimmung morgendlicher Symptome bei COPD (EMSCI); Explorative Fragen zu nächtlichen und morgendlichen Symptomen; Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (PGIC), Health Resource Utilization Questionnaire.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den erhobenen Daten der Studien LAC-MD-27, LAS-MD-33 und M/34273/34 wird eine Stichprobengröße von 1550 (N=310 für FDC 400/12µg, N=310 für FDC 400/6µg, N=310 für Acclidinium 400µg, N=310 für Formoterol 12µg und N=310 für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das Placebo) benötigt um eine Studienpower von 90 % zu erreichen und statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den FDCs und Acclidinium 400µg nachweisen zu können, nämlich 100 mL beim morgendlichen 1-Stunden-Post-Dose-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen. Angenommen wurde dabei eine Standardabweichung von 280 mL. Bei den FDCs und Formoterol 12µg liegt der Behandlungsunterschied beim morgendlichen Through-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen Behandlung bei 65 mL. Angenommen wurde eine Standardverteilung von 240mL. Das Signifikanzniveau betrug bei beiden 5 %.</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen.</p> <p>Kriterien für den Ausschluss aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verstoß gegen die Einschlusskriterien (Angewandt wenn ein Patient nicht für die Randomisierung teilnahmeberechtigt ist (Visite 1) oder bei Visite 2, unmittelbar vor der Randomisierung. • Falls ein UE aufgetreten ist müssen die Studienmitarbeiter entscheiden ob eine weitere Teilnahme an der Studie zu vertreten ist, oder ob der Patient ausgeschlossen wird. • Freiwilliger Abbruch durch den Patienten oder auf Wunsch des Prüfarztes. • Bei nichtansprechen auf die Therapie kann der Patient die Studie nach Absprache mit den Mitarbeitern verlassen. • Protokollverstöße die die Sicherheit des Patienten gefährden oder der Widerwille des Patienten weiter an der Studie teilzunehmen führten zum Ausschluss. • Der Widerruf der Genehmigung durch den Patienten führt zum Ausschluss aus der Studie. Es soll sichergestellt werden das der Widerruf nicht aufgrund eines UE's oder einer fehlenden Wirksamkeit des Medikaments geschah. • Lost-to-follow-up, wenn trotz der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient trotz mehrerer Versuche nicht kontaktiert werden konnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beendigung der Studie durch den Sponsor. • Im Falle einer Exazerbation wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen wenn eine weitere Teilnahme von Arzt oder Patient als nicht sicher erachtet wurde. <p>Sonstige Gründe wie z. B. Schwangerschaft oder ähnliches.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives-Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acidiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Während der zweiten Visite wurden die Patienten in eine der fünf Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Liste mit den Randomisierungs-codes wurde vom FRI generiert und bei IWRS implementiert (eine elektronische Version gab es auf einem sicheren Server). Diese Liste identifizierte jeden Patienten anhand seiner Randomisierungsnummer und der entsprechenden Behandlungszuweisung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor Beginn der Studie wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan erstellt. In diesem Zusammenhang wurde den Behandlungsgruppen von der Forest Research Institute (FRI)-Statistik-/Programmiergruppe eine Randomisierungsnummer zugewiesen. In dem Moment, in dem der Patient die Einwilligungserklärung (ICF) unterzeichnete, wiesen die Studienmitarbeiter jedem Patienten über das IWRS eine Patientenidentifikationsnummer zu und leiteten dann die Run-in-Phase ein. Die Patienten wurden mithilfe des IWRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) und b) und c) treffen zu Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer wurden verblindet, so dass nicht bekannt wurde, ob der Patient ein FDC, Acidiniumbromid, Formoterol oder das Placebo erhielt. Die Randomisierungsdaten wurden streng vertraulich behandelt und waren nur für autorisierte Personen

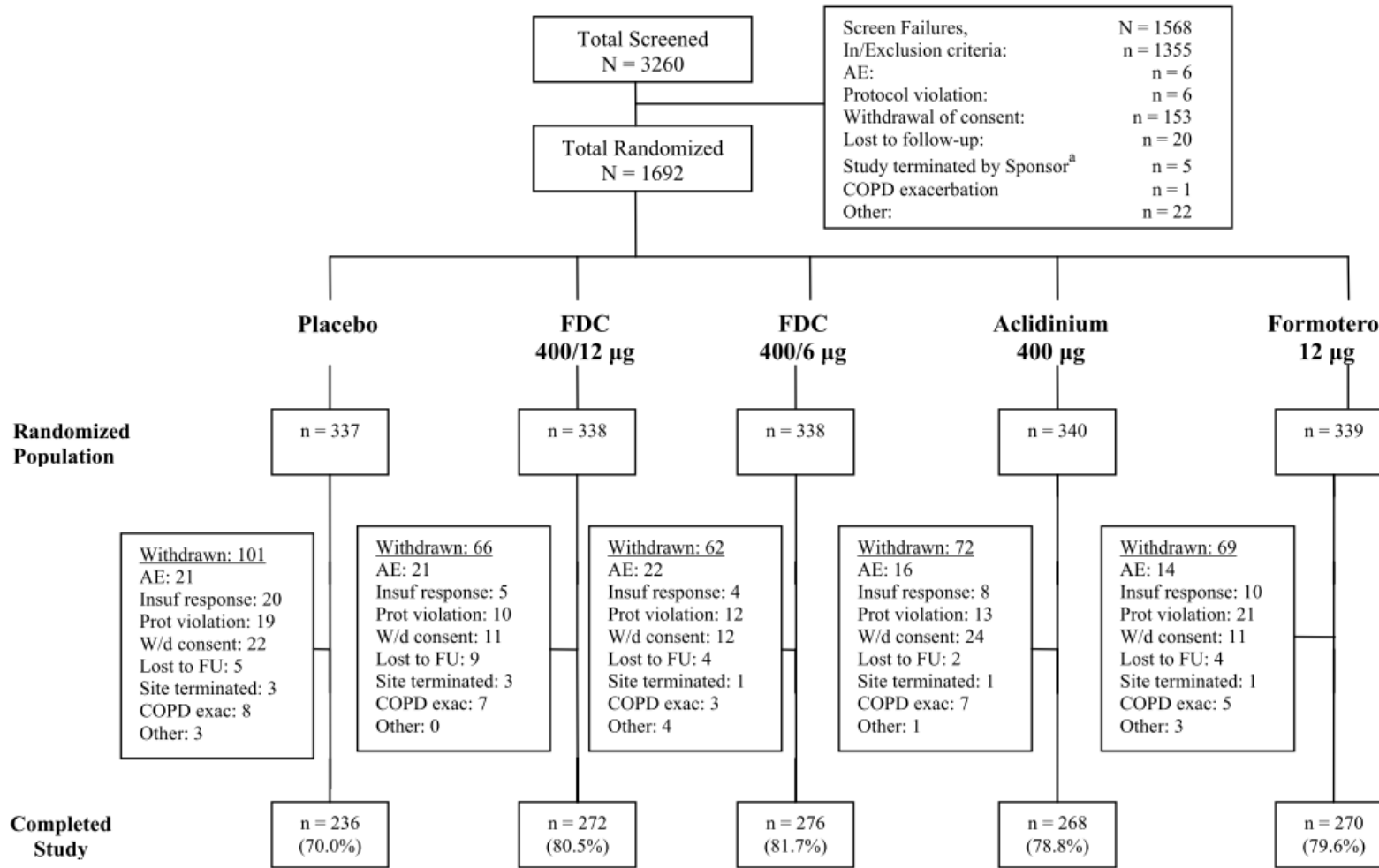
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugänglich, bis die zugewiesene Behandlungsart für alle Probanden entblindet und die Datenbank zum Studienende gesperrt wurde. Erst nach Beendigung der Studie sowie der Verifizierung und Sperrung der Daten wurden die Randomisierungs-codes zur Datenanalyse freigegeben.</p> <p>Die Verblindung wurde nur im medizinischen Notfall aufgehoben, vom Versuchsleiter beim IWRS erfragt und die entsprechende Medikation aufgeklärt. Nachdem der Code eines Patienten offen gelegt wurde, wurde dieser sofort aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Die Verblindung könnte von der ‚Forest Global Drug Safety‘ zu aufsichtsrechtlichen Meldezwecken aufgehoben werden. In einem solchen Fall bleiben die Mitarbeiter der Studie verblindet und der Patient muss nicht von der Studie ausgeschlossen, es sei denn dies wurde von Forest Inc. angewiesen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden Acclidiniumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombinationspräparate und das Placebo mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Wirksamkeit: Die co-primären Wirksamkeitsvariablen (Veränderung ggü. Baseline beim Ausgangs-FEV₁ Veränderung ggü. Baseline beim Peak-FEV₁) wurden analysiert mit dem MMRM (Mixed model for repeated measures); Dieses umfasste den FEV₁ (vor und nach Einnahme des Bronchilidators), das Alter und Baseline FEV₁ als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed-effect factors.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsparameter (Veränderungen vom Baseline SGRQ-Total-Score und Verbesserung des TDI-Focal-Score in Woche 24) wurden mit MMRM analysiert; Es wurde angepasst für den entsprechenden Baseline-Wert (SGRQ-Total-Score oder TDI-Focal Score) und das Alter als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed-effect factors. Die statistischen Methoden und Ergebnisse für den sekundären Endpunkt einer mittleren bis schweren COPD-Exazerbation basieren auf den gepoolten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Daten aus den Studien M/40464/30 und LAC-MD-31 (siehe 12b)</p> <p>Sicherheit: Die Sicherheitsergebnisse wurden in der Sicherheitspopulation analysiert und mithilfe deskriptiver Statistiken über die gesamte Zeit für die jeweilige Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>HEOR: Die Analyse der HEOR-Parameter basiert auf der ITT-Population unter Verwendung der beobachteten Daten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Gepoolte Analyse der pivotalen Studien: Die prädefinierte statistische Zusammenfassung (gepoolte Analyse) der pivotalen Studien dient der Abschätzung der Effekte der beiden Dosierungen der Wirkstoffkombinationen auf ausgewählte klinisch relevante Wirksamkeitsendpunkte (Lungenfunktion, Lebensqualität, COPD-Symptome und COPD-Exazerbationen).</p> <p>Die gepoolte Analyse der ITT-Population von M/40464/30 und LAC-MD-31 wurde gemäß SAP durchgeführt und soll die Präzision der Schätzung erhöhen. Dies ist besonders für solche Endpunkte und Analysen relevant, für die die Einzelstudien nicht gepowert waren (COPD-Exazerbationen, Subgruppenanalyse). Außerdem erlaubt die gepoolte Analyse den Behandlungseffekt der Wirkstoffkombination im Vergleich mit der Monotherapie abzuschätzen.</p> <p>Subgruppenanalyse: Die co-primären und sekundären Messungen zur Wirksamkeit der pivotalen Studien wurden in verschiedenen Subpopulationen analysiert um die Konsistenz der Effekte bei: Geschlecht, Altersgruppe, Rasse, BMI-Gruppe, COPD Schweregrad, Raucherstatus, Reversibilität des Broncholidators und bei gleichzeitigem ICS-Gebrauch beurteilen zu können.</p> <p>Weitere gepoolte Analyse: Die primäre Evidenz zur Sicherheit einer zweimal täglichen Gabe (BID) von Acclidinium/Formoterol wurde aus der gepoolten Analyse der doppelt-verblindeten, placebo- und aktiv kontrollierten, Parallelgruppen Phase III Studien, (M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36; „Placebo-kontrollierte Phase III Studienpopulation“) an Patienten mit moderater oder schwerer COPD gewonnen. Diese Population wurde für die primäre Sicherheitsanalyse ausgewählt da das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiendesign dem der Placebo-kontrollierten und zur Zielpopulation gematchten Studien ähnelt.</p> <p>Alle Analysen für diese Population wurde für die fünf, in den Studien vorkommenden, Behandlungsarme präsentiert (Aclidinium/Formoterol 400/12 µg, Aclidinium/Formoterol 400/6 µg, Aclidinium 400 µg, Formoterol 12 µg und Placebo).</p> <p>Zur Sicherstellung der Vollständigkeit und Robustheit der Sicherheitsdaten wurden des Weiteren die gepoolten Daten aller Patienten ausgewertet, die mit Aclidinium/Formoterol 400/12 µg in den Phase III Studien behandelt worden sind. Diese Analyse beinhaltet außer den placebo-kontrollierten Studien M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36 auch die Daten der Studie LAC-MD-32.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) FDC 400/12µg BID (338) FDC 400/6µg BID (338) Aclidinium 400µg BID (340) Formoterol 12µg BID (339) Placebo BID (337)</p> <p>b) FDC 400/12µg BID (272) FDC 400/6µg BID (276) Aclidinium 400µg BID (268) Formoterol 12µg BID (270) Placebo BID (236)</p> <p>c) FDC 400/12µg BID (302) FDC 400/6µg BID (300) Aclidinium 400µg BID (292) Formoterol 12µg BID (301) Placebo BID (296)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>FDC 400/12µg BID: 66</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 21 • Nichteinhalten des Prüfplans: 10 • Lost-to-Follow-Up: 9 • Wiederruf der Zustimmung: 11 • Studie durch den Sponsor beendet: 3 • COPD-Exazerbation: 7 • Mangelnde Wirksamkeit: 5 • Andere: 0 <p>FDC 400/6µg BID: 66</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 22

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nichteinhalten des Prüfplans: 12 • Lost-to-Follow-Up: 4 • Wiederruf der Zustimmung: 12 • Studie durch den Sponsor beendet: 1 • COPD-Exazerbation: 3 • Mangelnde Wirksamkeit: 4 <li style="padding-left: 20px;">Andere: 4 <p>Acclidinium 400µg BID: 72</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 16 • Nichteinhalten des Prüfplans: 13 • Lost-to-Follow-Up: 2 • Wiederruf der Zustimmung: 24 • Studie durch den Sponsor beendet: 1 • COPD-Exazerbation: 7 • Mangelnde Wirksamkeit: 8 • Andere: 1 <p>Formoterol 12µg BID: 69</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 14 • Nichteinhalten des Prüfplans: 21 • Lost-to-Follow-Up: 4 • Wiederruf der Zustimmung: 11 • Studie durch den Sponsor beendet: 1 • COPD-Exazerbation: 5 • Mangelnde Wirksamkeit: 10 • Andere: 3 <p>Placebo BID: 101</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 21 • Nichteinhalten des Prüfplans: 19 • Lost-to-Follow-Up: 5 • Wiederruf der Zustimmung: 22 • Studie durch den Sponsor beendet: 3 • COPD-Exazerbation: 8 • Mangelnde Wirksamkeit: 20 • Andere: 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Erster Patientenkontakt): 23. September 2011 Studienende (Letzter Patientenkontakt): 06. Februar 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 24 Wochen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a Study terminated by sponsor includes study centers that were closed by the Sponsor.
 AE = adverse event; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; exac = exacerbation FDC = fixed-dose combination; Insuf = insufficient; Prot = protocol.

Abbildung 4-5: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 108)

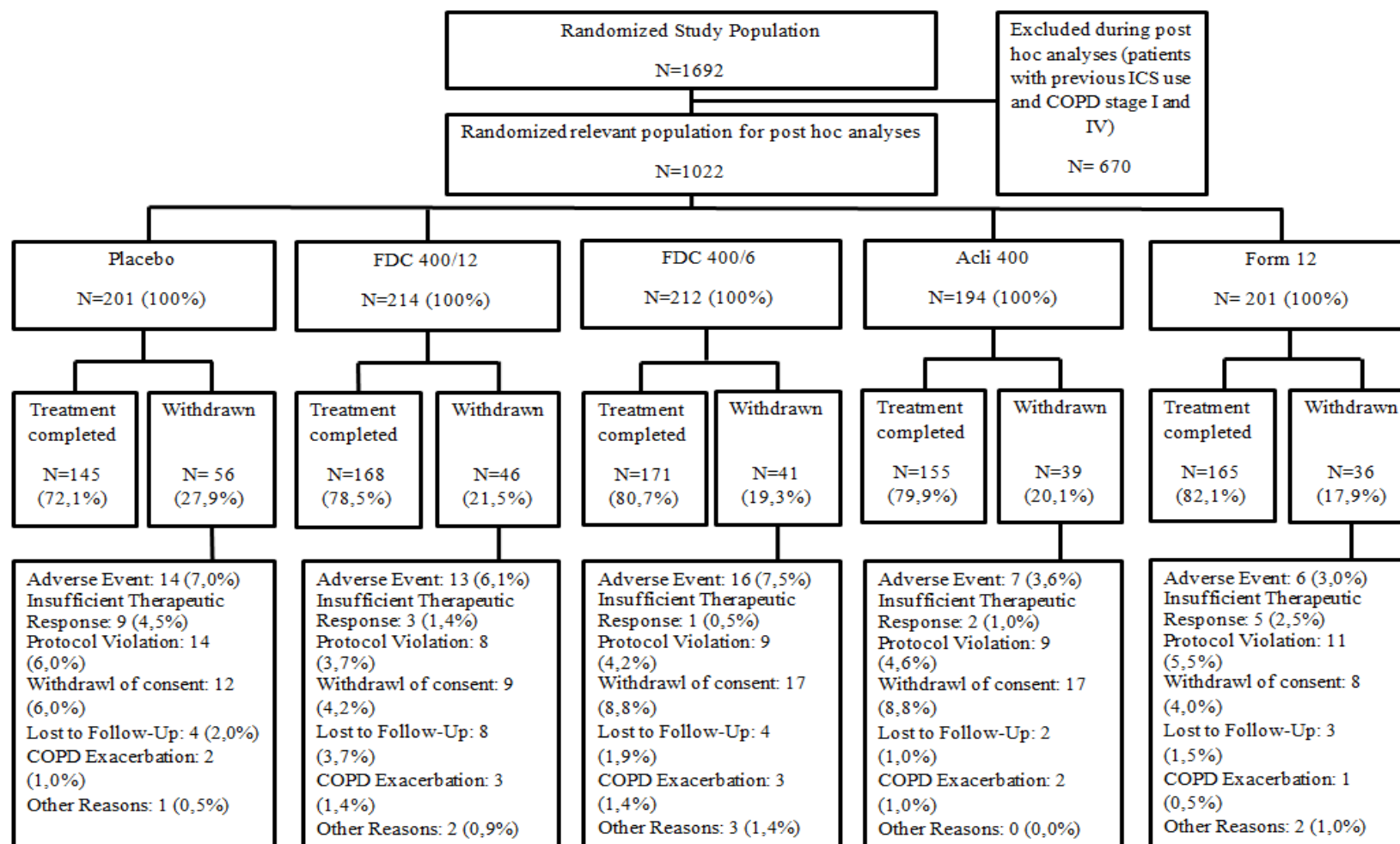


Abbildung 4-6: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle:28.9.1.)

E.3: LAC-MD-36

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik LAC-MD-36

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD: <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit der inhalativen Verabreichung eines Kombinationspräparates (FDC) aus Acridiniumbromid und Formoterolfumarat im Vergleich zu einem Placebo. • Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit der inhalativen Verabreichung von Acridiniumbromid im Vergleich zu einem Placebo. • Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit der inhalativen Verabreichung von Formoterolfumarat im Vergleich zu einem Placebo. • Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit, Pharmaökonomischer Faktoren und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle, Verlängerungsstudie; FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acridiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (17.01.2013):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Evaluierungsplans wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Voraussetzung eines Urintests bei Visite 9 und bei vorzeitiger Beendigung. ○ Verzicht des Zugriffs auf das IWRS bei Visite 10. ○ Voraussetzung zur Fertigstellung des elektronischen Tagebuchs zu Visite 1,2,4,6 und 8. ○ Spezifizierung per Fußnote, dass nur bei vorzeitiger Beendigung ein EKG benötigt wird. ○ Spezifizierung per Fußnote, dass bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Visite 9 ein Zugriff auf das IWRS erforderlich ist um die Patientenakte zu vervollständigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verringerung der Follow-Up Zeit von vier auf zwei Wochen nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats. • Klärung des IWRS-Prozesses während Visite 10. • Aktualisierung des rechtlichen Status von Aclidinium • Aktualisierung des statistischen Abschnitts, u.a.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klärung der Populationen die für die statistische Analyse in Erwägung gezogen werden; Drei neue Populationen wurden hinzugefügt und der statistische Abschnitt überarbeitet um die hinzugefügten Populationen besser zu reflektieren. ○ Hinzufügen einer BMI-Gruppe als Basischarakteristika ○ Aktualisierung der Definition der Vormedikation Zusätzliche therapeutische Kategorien für die Tabellen der Vormedikation ○ Zusätzliche Lungenfunktions-Wirksamkeitsparameter (z. B. prozentualer Anteil von Patienten bei denen eine Änderung des Baseline-Through-FEV₁ und des Baseline-1-Stunden-Postdosis-FEV₁ $\geq 100\text{mL}$, $\geq 150\text{mL}$, $\geq 200\text{mL}$ bei allen Visiten erreicht wurde). ○ Korrektur der Beschreibung der Analyse für die Rate der COPD-Exazerbationen. ○ Definition der Bezeichnung TEAE (Behandlung von auftretenden unerwünschten Ereignissen). ○ Korrektur der MACE-Definition (Schwerwiegende kardiologische Ereignisse) ○ Korrektur der HEOR-Definition (Gesundheitsökonomie und Outcome Research). • Aktualisierung der Kontaktdaten des FRI Personals.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit der Diagnose einer stabilen, mittelschweren bis schweren COPD, die die vorhergehende Studie (LAC-MD-31)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abgeschlossen haben.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 169 Studienzentren durchgeführt. 160 davon in den USA und neun in Kanada.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Name: Acridiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/12µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/12µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Acridiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/6µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/6µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Acridiniumbromid; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 400µg Acridiniumbromid am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 12µg Formoterolfumarate am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Placebo im Vergleich mit dem Kombinationspräparat Acridiniumbromid/Formoterolfumarat und den Einzelpräparaten Acridiniumbromid und Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit Lactose-Monohydrat am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die Wirksamkeitsparameter wurden nicht in primäre, sekundäre und zusätzliche Parameter klassifiziert sondern beschreibend analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die morgendliche pre- und postdose Lungenfunktion wurde durch Funktionstests (FEV₁, Forcierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vitalkapazität [FVC], Inspiratorische Vitalkapazität [IC] bei jeder Visite (einschließlich der vorhergehenden Studie LAC-MD-31) gemessen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Dyspnoe-Status wurde durch den Baseline Dyspnea Index (BDI) und den Transition Dyspnea Index (TDI) gemessen. • Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) als totaler und 3D Wert gemessen. • COPD-Exazerbationen durch das electronic case report form (eCRF) und das Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT) dokumentiert. • Die täglichen COPD-Symptome wurden durch den EXACT Fragebogen dokumentiert. • Der Einsatz der Notfallmedikation wurde dokumentiert <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. • Körperliche Untersuchung. • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Urinanalyse, Chemie, Theophylline). • Elektrokardiogramm • Vitalwerte (Pulsfrequenz, sitzender systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz, Gewicht und Body Mass Index) • Schwerwiegende kardiologische Ereignisse • Serum-Schwangerschaftstest <p>Gesundheitsökonomie- und Outcomeforschung (HEOR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instrument zur Bestimmung nächtlicher Symptome bei COPD (NiSCI), Instrument zur Bestimmung morgendlicher Symptome bei COPD (EMSCI), Explorative Fragen zu nächtlichen und morgendlichen Symptomen, Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (PGIC), Health Resource Utilization Questionnaire.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn,	Zusätzliche Lungenfunktions-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	Wirksamkeitsparameter (z. B. prozentualer Anteil von Patienten bei denen eine Änderung des Baseline-Through-FEV ₁ und des Baseline-1-Stunden-Postdose-FEV ₁ $\geq 100\text{mL}$, $\geq 150\text{mL}$, $\geq 200\text{mL}$ bei allen Visiten erreicht wurde). Die Änderung wurde vorgenommen um Konsistenz der Analysemethoden zwischen der Lead-in-Studie LAC-MD-31 und der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 zu erreichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Ziel der Studie war es Daten hinsichtlich der Verträglichkeit und Sicherheit einer einjährigen Behandlung mit den FDCs und Acclidinium zu generieren. Zur Zielerreichung musste keine Teststärkenberechnung durchgeführt werden. Es wurde angenommen, dass etwa 1550 Patienten in der vorhergehenden Studie (LAC-MD-31) randomisiert werden würden. Bei einer geschätzten Abbruchquote von 20 % würden etwa 1240 (80 % von LAC-MD-31) an der Verlängerungsstudie teilnehmen, was als ausreichende Anzahl zur Zielerreichung angesehen wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt. Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen. Kriterien für den Ausschluss aus der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Verstoß gegen die Einschlusskriterien (Angewandt wenn ein Patient nicht für die Randomisierung teilnahmeberechtigt ist (Visite 1) oder bei Visite 2, unmittelbar vor der Randomisierung. • Falls ein UE aufgetreten ist müssen die Studienmitarbeiter entscheiden ob eine weitere Teilnahme an der Studie zu vertreten ist, oder ob der Patient ausgeschlossen wird. • Bei nichtansprechen auf die Therapie kann der Patient die Studie nach Absprache mit den Mitarbeitern verlassen. • Protokollverstöße die die Sicherheit des Patienten gefährden oder der Widerwille des Patienten weiter an der Studie teilzunehmen führten zum Ausschluss.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Widerruf der Genehmigung durch den Patienten führt zum Ausschluss aus der Studie. Es soll sichergestellt werden das der Widerruf nicht aufgrund eines UE's oder einer fehlenden Wirksamkeit des Medikaments geschah. • Lost-to-follow-up, wenn trotz der Patient trotz mehrerer Versuche nicht kontaktiert werden konnte. • Beendigung der Studie durch den Sponsor. • Im Falle einer Exazerbation wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen wenn eine weitere Teilnahme von Arzt oder Patient als nicht sicher erachtet wurde. • Sonstige Gründe wie z. B. Schwangerschaft oder ähnliches.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives-Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acridiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die in der Lead-in-Studie (LAC-MD-31) generierten Patientencodes wurden für die Verlängerungsstudie beibehalten. Nur ein Statistiker, ein statistischer Programmierer und ein Mitglied der Studie LAC-MD-31 wurden entblindet. Diese Personen waren von der Teilnahme an der Verlängerungsstudie ausgeschlossen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht vorhanden, da es sich um die Verlängerungsstudie von LAC-MD-31 handelt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) und b) und c) treffen zu Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer wurden verblindet, so dass nicht bekannt wurde, ob der Patient ein FDC, Acridiniumbromid, Formoterol oder das Placebo erhielt. Die Randomisierungsdaten wurden streng vertraulich behandelt und waren nur für autorisierte Personen zugänglich, bis die zugewiesene Behandlungsart für alle Probanden entblindet und die Datenbank zum Studienende gesperrt

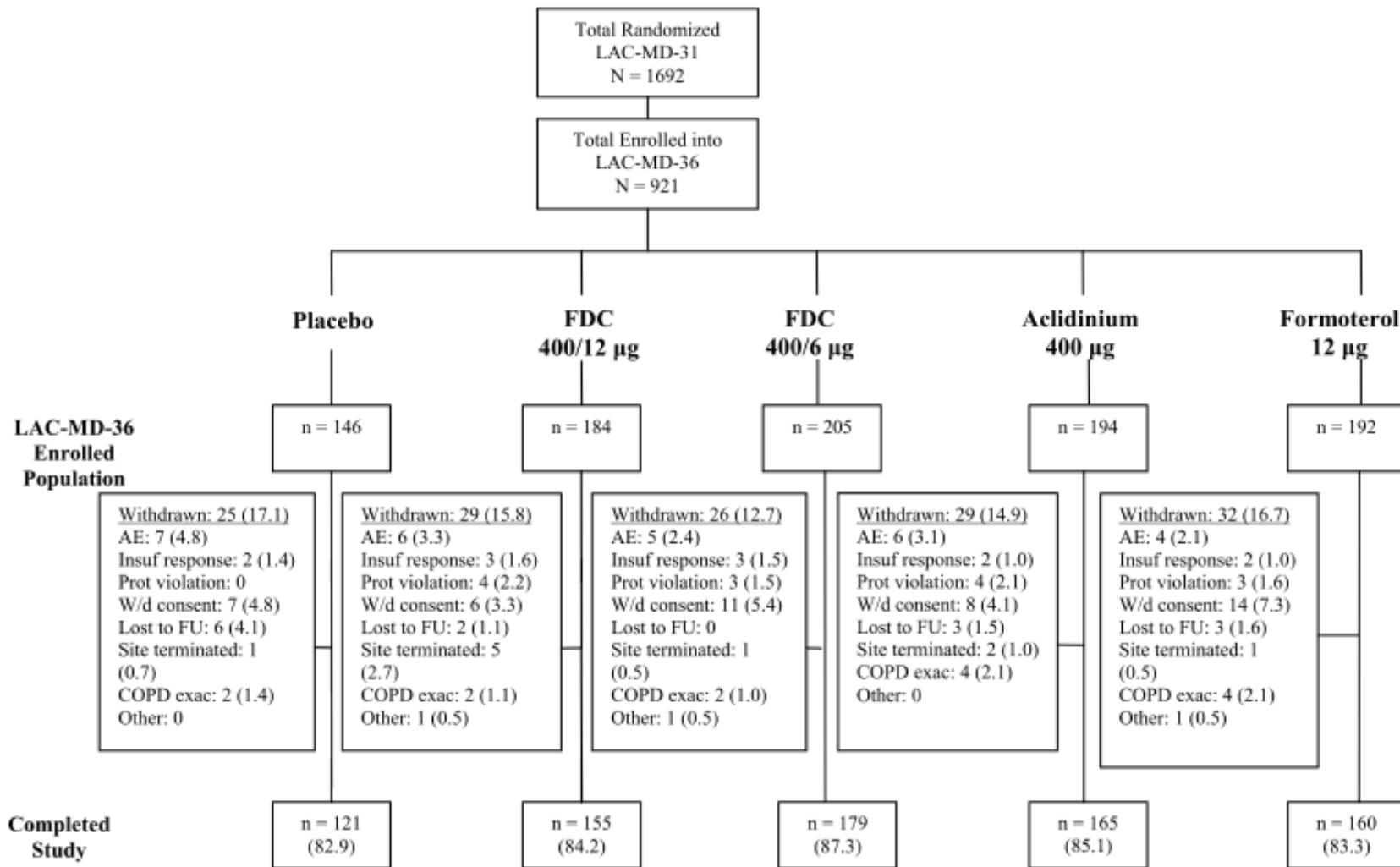
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde. Erst nach Beendigung der Studie sowie der Verifizierung und Sperrung der Daten wurden die Randomisierungs-codes zur Datenanalyse freigegeben.</p> <p>Die Verblindung wurde nur im medizinischen Notfall aufgehoben, vom Versuchsleiter beim IWRS erfragt und die entsprechende Medikation aufgeklärt. Nachdem der Code eines Patienten offen gelegt wurde, wurde dieser sofort aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Die Verblindung könnte von der ‚Forest Global Drug Safety‘ zu aufsichtsrechtlichen Meldezwecken aufgehoben werden. In so einem Fall bleiben die Mitarbeiter der Studie verblindet und der Patient muss nicht von der Studie ausgeschlossen, es sei denn dies wurde von Forest Inc. angewiesen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden Aclidiniumbromid, sowie die Kombinationspräparate und das Placebo mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der randomisierten Patienten in den sechs Studienpopulationen wurden nach ihrer Behandlungsgruppe und dem Studienzentrum für die Verlängerungs- und die Kombination aus Lead-in- und Verlängerungsstudie zusammengefasst.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die die doppelt verblindete Behandlung beendet und die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten die frühzeitig ausgeschieden waren wurden für jeden Behandlungsarm präsentiert, und über die Behandlungsgruppen für die randomisierte und die angemeldete Population gepoolt. Die Gründe für einen vorzeitigen Abbruch von der doppelt verblindeten Behandlungsperiode wurden für die Population der Lead-in- und Verlängerungsstudie zusammengefasst (Anzahl und prozentualer Anteil).</p> <p>In der Verlängerungsstudie wurden frühzeitig ausgeschiedene Patienten mit der Kaplan-Meier Methode für die Population der Lead-in- und Verlängerungsstudie analysiert.</p> <p>In der Kombination aus Lead-in- (LAC-MD-31) und Verlängerungsstudie (LAC-MD-36) wurden frühzeitig ausgeschiedene Patienten mit der Kaplan-Meier Methode, nur, für die randomisierte Population analysiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Demographische und andere Basischarakteristika: Die demographischen Parameter wurden nach Behandlungsgruppe für die Kombinierte Sicherheits-, die Kombinierte ITT und die Verlängerungssicherheitspopulation zusammengefasst. Für die kontinuierlichen Variablen wurden die Anzahl der nicht fehlenden Beobachtungen, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie das Minimum und Maximum präsentiert. Es wurden keine statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Wirksamkeit: Alle Wirksamkeitsanalysen, mit Ausnahme der Analyse der COPD Exazerbationen, die auf der kombinierten ITT-Exazerbation Population beruht, basierten auf der kombinierten ITT Population. Alle statistischen Kalkulationen wurden zweiseitig, bei einem 5 % Signifikanzniveau, für die wichtigsten Effekte (Ausnahmen sind vermerkt worden) durchgeführt. Alle Konfidenzintervalle von 95 % waren zweiseitig.</p> <p>Sicherheit: Solange nicht anders angegeben wurden alle Sicherheitsanalysen der Verlängerungsstudie in der Verlängerungssicherheitspopulation durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen der Kombination von Lead-in- und Verlängerungsstudie wurden in der Kombinierten Sicherheitspopulation durchgeführt.</p> <p>HEOR: Die Analyse aller HEOR-Parameter basiert auf der kombinierten ITT Population unter Verwendung der beobachteten Daten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die primäre Evidenz zur Sicherheit einer zweimal täglichen Gabe (BID) von Acclidinium/Formoterol wurde aus der gepoolten Analyse der doppelt-verblindeten, placebo- und aktiv kontrollierten, Parallelgruppen Phase III Studien, (M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36; „Placebo-kontrollierte Phase III Studienpopulation“) an Patienten mit moderater oder schwerer COPD gewonnen.</p> <p>Diese Population wurde für die primäre Sicherheitsanalyse ausgewählt da das Studiendesign dem der Placebo-kontrollierten und zur Zielpopulation gematchten Studien ähnelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Analysen für diese Population wurde für die fünf, in den Studien vorkommenden, Behandlungsarme präsentiert (Aclidinium/Formoterol 400/12 µg, Aclidinium/Formoterol 400/6 µg, Aclidinium 400 µg, Formoterol 12 µg und Placebo).</p> <p>Zur Sicherstellung der Vollständigkeit und Robustheit der Sicherheitsdaten wurden des Weiteren die gepoolten Daten aller Patienten ausgewertet, die mit Aclidinium/Formoterol 400/12 µg in den Phase III Studien behandelt worden sind. Diese Analyse beinhaltet außer den placebo-kontrollierten Studien M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36 auch die Daten der Studie LAC-MD-32.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Ursprünglich in LAC-MD-31 randomisiert:</p> <p>FDC 400/12µg BID (338)</p> <p>FDC 400/6µg BID (338)</p> <p>Aclidinium 400µg BID (340)</p> <p>Formoterol 12µg BID (339)</p> <p>Placebo BID (337)</p> <p>b) Behandlung in LAC-MD-36:</p> <p>FDC 400/12µg BID (155)</p> <p>FDC 400/6µg BID (179)</p> <p>Aclidinium 400µg BID (165)</p> <p>Formoterol 12µg BID (160)</p> <p>Placebo BID (121)</p> <p>c) Für FEV₁ ausgewertet:</p> <p>FDC 400/12µg BID (335)</p> <p>FDC 400/6µg BID (333)</p> <p>Aclidinium 400µg BID (337)</p> <p>Formoterol 12µg BID (332)</p> <p>Placebo BID (331)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Eingang in LAC-MD-36 mit Angabe von Gründen	<p>Angaben basieren auf Basis der Population der Verlängerungsstudie:</p> <p>Placebo BID: 25</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 7 • Nichteinhalten des Prüfplans: 0 • Lost-to-Follow-Up: 6 • Widerruf der Zustimmung: 7 • COPD-Exazerbation: 2 • Mangelnde Wirksamkeit: 2 • Studie vom Sponsor beendet: 1 • Andere: 0 <p>FDC 400/12 BID: 29</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 6 • Nichteinhalten des Prüfplans: 4 • Lost-to-Follow-Up: 2 • Widerruf der Zustimmung: 6 • COPD-Exazerbation: 2 • Mangelnde Wirksamkeit: 3 • Studie vom Sponsor beendet: 2 • Andere: 1 <p>FDC 400/6 BID: 26</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 5 • Nichteinhalten des Prüfplans: 3 • Lost-to-Follow-Up: 0 • Widerruf der Zustimmung: 11 • COPD-Exazerbation: 2 • Mangelnde Wirksamkeit: 3 • Studie vom Sponsor beendet: 1 <p>Andere: 1 Acclidinium 400µg BID: 29</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 6 • Nichteinhalten des Prüfplans: 4 • Lost-to-Follow-Up: 3 • Widerruf der Zustimmung: 8 • COPD-Exazerbation: 4 • Mangelnde Wirksamkeit: 2 • Studie vom Sponsor beendet: 2 • Andere: 0 <p>Formoterol 12µg BID: 32</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 4 • Nichteinhalten des Prüfplans: 3 • Lost-to-Follow-Up: 3 • Widerruf der Zustimmung: 14 • COPD-Exazerbation: 4 • Mangelnde Wirksamkeit: 2 • Studie vom Sponsor beendet: 1 • Andere: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (erster Patientenkontakt): 06. April 2012 Datum des Abschlusses der Studie (letzter Patientenkontakt): 04. Juni 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienende geplant nach 28 Wochen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



AE = adverse event; COPD exac = chronic obstructive pulmonary disease exacerbation; FDC = fixed dose combination; FU = follow-up; Insuf = insufficient; Prot = protocol; W/d = withdrawal

Abbildung 4-7: Flow-Chart LAC-MD-36 - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 93)

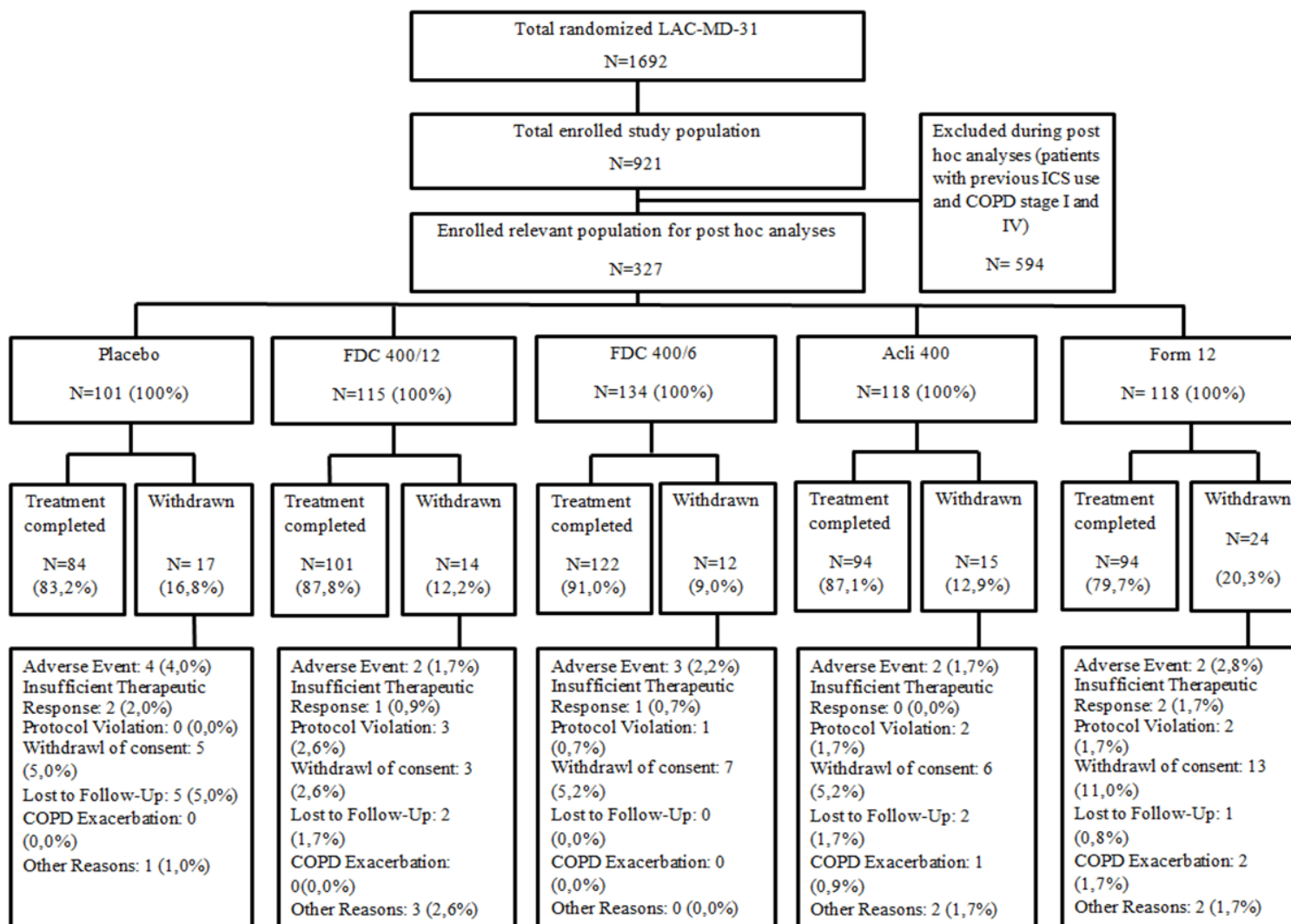


Abbildung 4-8: Flow-Chart LAC-MD-36 - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle: 28.27.1.)

E.4: LAC-MD-32

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAC-MD-32

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit einer per Pulverinhalationsgerät, zweimal täglich (BID) verabreichten Dosis eines Kombinationspräparates (FDC) aus Acclidiniumbromid und Formoterol (400µg/12µg) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, stabiler COPD.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, doppelblind, parallel, Langzeitstudie, klinisch; FDC 400µ/12µg BID oder Formoterol 12µg BID in einem Randomisierungsverhältnis von 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (29.08.2011):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrative Klärung des Ablaufs der Studienvisite, der klinischen Laborbestimmungen und des Gebrauchs von Abkürzungen im Protokoll. • Hinzufügen einer Abteilung um die dauerhafte Sicherheit bei der IWRS Entblindung zu gewährleisten. • Modifizierung der Ein- und Ausschlusskriterien und Entfernung von Patienten aus der Studie um die Übereinstimmung zwischen der LAC-MD31 und der LAC-MD-32 Studie zu bewahren. • Studienspezifische Beschränkungen vor der Visite entsprechend den überarbeiteten ARS/ERS Kriterien. • Aktualisierung der Kontaktliste. <p><u>Amendment 2 (14.03.2012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klare Definition bzgl. der Compliance der Prüfpräparate und des elektronischen Tagebuchs. • Klarstellung verbotener Begleitmedikationen in Abstimmung mit bekannten Halbwertszeiten und Interaktionen. <p><u>Amendment 3 (03.07.2012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezielles Follow-up Verfahren (Telefonischer Kontakt) für Patienten die das Prüfpräparat nach der Randomisierung eingestellt haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Herausstellen der Funktion und Verantwortung des Bewertungskomitees für schwerwiegende kardiologische Ereignisse. <p><u>Amendment 4 (21.03.2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Überarbeitung von Sektion 9,7 des Protokolls zur Anpassung der im Protokoll angegebenen statistischen Methoden mit dem Statistischen Analyse Plan (SAP) in Bezug auf aktuelle Acclidiniumbromid/Formoterolfumarat-Prüferinformationen; Bereitstellung einer Aktualisierung des Studienmanagements.</u>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten ≥ 40 Jahre mit diagnostizierter moderater oder schwerer COPD (Definition gemäß GOLD-Richtlinien) [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease]. • Aktuelle oder Ex-Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren. • Keine Sauerstofflangzeittherapie ≥ 15 Stunden pro Tag • Stabile Atemwegsobstruktion (Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde [Einsekundenkapazität, FEV₁] nach Verabreichung des Bronchodilators/Vitalkapazität [FVC] < 70 % bei der ersten Visite), FEV₁ nach Verabreichung von Albuterol ≥ 30 % bis < 80 % des vorhergesagten Wertes. • Patienten, die wegen einer akuten COPD-Exazerbation in den drei Monaten vor der ersten Visite, oder wegen einer anderen Erkrankung der Atemwege in den sechs Wochen vor der ersten Visite in klinischer Behandlung gewesen sind, dürfen nicht an der Studie teilnehmen. • Keine Kontraindikationen gegenüber anticholinergischen Medikamenten; Patienten mit Blasenhalobstruktion, symptomatisch instabiler Prostatahypertrophie oder geschlossenem Weitwinkelglaukom dürfen nicht teilnehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 127 Prüfzentren in den USA durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde finanziert von Forest Laboratories, NJ, USA.</p> <p>Leiter der klinischen Studie: Marco Taglietti, MD, Forest Research Institute, Inc. Harborside Financial Center - Plaza V Jersey City, New Jersey 07311 Telephone: 201-427-8453</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Name: Acclidiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/12µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe eines Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/12µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des eines Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 12µg Formoterolfumarate am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Es gab keine primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Die Zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte wurden ausgewertet und beinhalteten den Baseline-Through-FEV₁-Wert, die forcierte Vitalkapazität (FVC), COPD-Exazerbationen und den Gebrauch von der Notfallmedikation.</p> <p>Health Economics and Outcomes Research (HEOR): Die HEOR-Beurteilungen wurden, beginnende mit der ersten Visite, von den Patienten selbst vorgenommen. Die Beurteilungen beinhalteten einen Fragenkatalog für während der Nacht und am frühen Morgen auftretende Symptome.</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. • Körperliche Untersuchung. • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Urinanalyse, Chemie, Theophylline). • Elektrokardiogramm • Vitalwerte (Pulsfrequenz, sitzender systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz, Gewicht

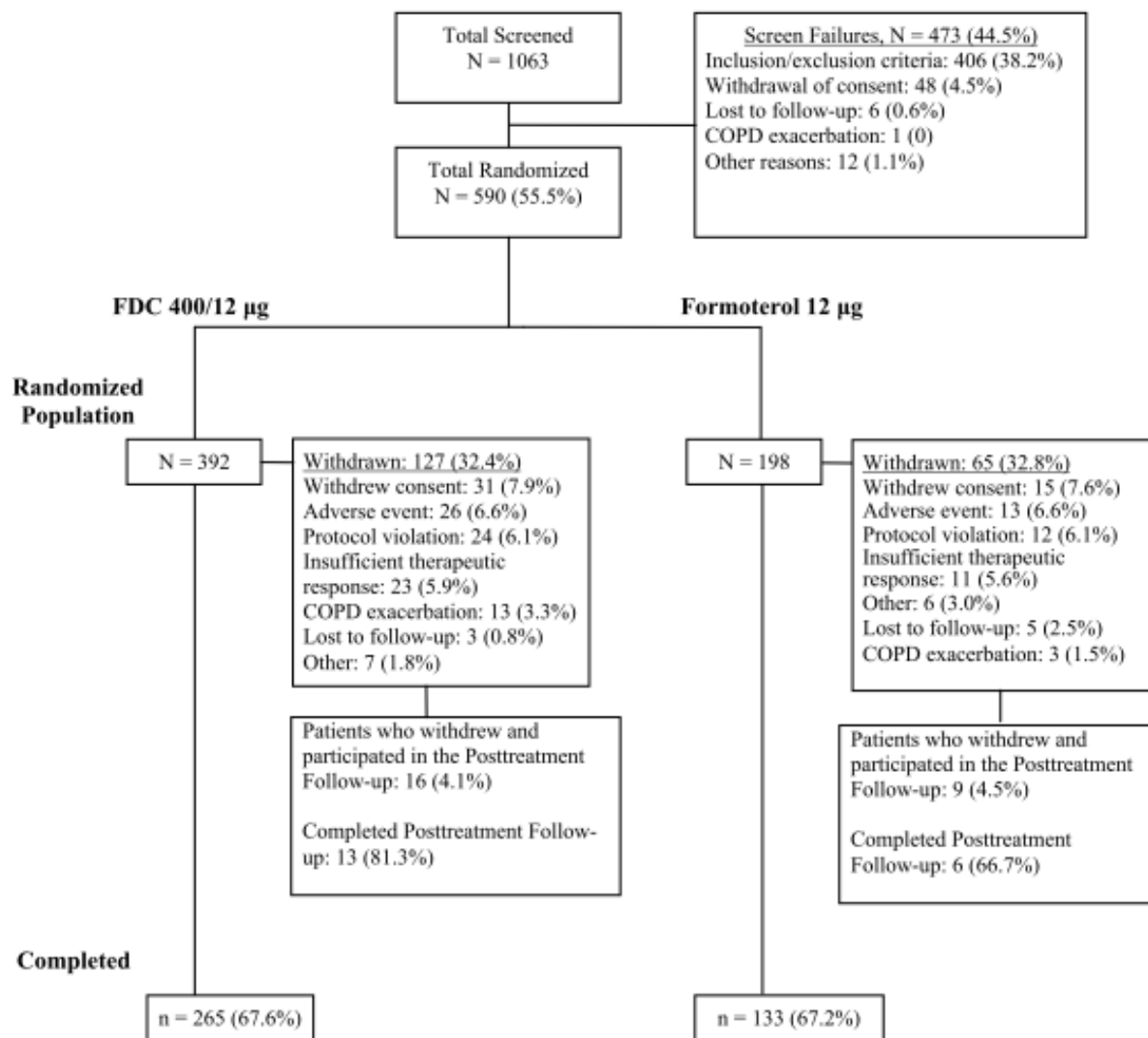
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und Body Mass Index).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ursprünglich wurden 450 Patienten randomisiert, da diese Zahl als ausreichend erachtet wurde um die Sicherheitsziele zu erreichen und die langfristigen Sicherheitsdaten für die rechtlichen Anforderungen zu erhalten. Die Zahl basiert nicht auf der Teststärke, die notwendig wäre um ein Wirksamkeitsziel zu erreichen.</p> <p>Insgesamt wurden 1063 Patienten hinsichtlich ihrer Eignung gescreent. 473 (44,5 %) Patienten konnten nicht an der Studie teilnehmen. Der Hauptgrund hierfür war eine Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien (38,2 %, 406 von 1063 Patienten). Während ursprünglich nur mit 450 Patienten geplant wurde, wurden letztendlich 590 Patienten randomisiert. Diese größere Population erklärt sich durch eine unerwartet hohe Zahl von Anmeldungen während der Ferienzeit.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen.</p> <p>Kriterien für den Ausschluss aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfüllt die Aufnahmekriterien nicht • Unerwünschte Ereignisse • COPD-Exazerbation • Protokollverstöße • Widerruf der Einverständniserklärung • Lost to follow-up • Studienabbruch durch den Sponsor • Sonstige Gründe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives-Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	FDC 400µ/12µg BID oder Formoterol 12µg BID in einem Randomisierungsverhältnis von 2:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden nach dem unterzeichnen der Einverständniserklärung im IWRS registriert und bekamen eine Identifikationsnummer zugewiesen. Die Randomisierung in eine der beiden Behandlungsgruppen erfolgte durch das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor Beginn der Studie wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan erstellt. In dem Moment, in dem der Patient die Einwilligungserklärung (ICF) unterzeichnete, wurde jedem Patienten eine Patientenidentifikationsnummer über das IWRS zugewiesen. Die Patienten wurden mithilfe des IWRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a), b) und c) treffen zu Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer wurden verblindet, so dass nicht bekannt wurde, ob der Patient die FDC, oder Formoterol erhielt. Die Randomisierungsdaten wurden streng vertraulich behandelt und waren nur für autorisierte Personen zugänglich, bis die zugewiesene Behandlungsart für alle Probanden entblindet und die Datenbank zum Studienende gesperrt wurde. Erst nach Beendigung der Studie sowie der Verifizierung und Sperrung der Daten wurden die Randomisierungs-codes zur Datenanalyse freigegeben. Die Verblindung wurde nur im medizinischen Notfall aufgehoben, vom Versuchsleiter beim IWRS erfragt und die entsprechende Medikation aufgeklärt. Nachdem der Code eines Patienten offen gelegt wurde, wurde dieser sofort aus der Studie ausgeschlossen. Die Verblindung konnte von der ‚Forest Global Drug Safety‘ zu aufsichtsrechtlichen Meldezwecken aufgehoben werden. In so einem Fall bleiben die Mitarbeiter der Studie verblindet und der Patient musste nicht von der Studie ausgeschlossen werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden FDC 400µg/12µg und Formoterol 12µg mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Sicherheitsparameter wurden beschreibend analysiert. Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation; Diese definiert alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis des verblindeten Prüfpräparates erhalten haben. Die Raten der moderaten, schweren oder aller COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr wurden mit einer Negativ-Binomialen-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Regression analysiert. Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde mit dem ‚Cox proportional hazard model‘ berechnet. Die statistischen Vergleiche und zugehörigen p-Werte wurden angezeigt. Alle COPD-Exazerbation-Wirksamkeitsparameter basieren auf der ITT-Exazerbation-Population, die alle randomisierten Patienten enthält die mindestens eine verblindete Dosis des Untersuchungsprodukts erhalten haben.</p> <p>Alle spirometrischen Wirksamkeitsparameter sind mit dem MMRM Model (mixed model for repeated measures), mit entsprechender Baseline FEV₁, Pre- und Postbronchodilator (Albuterol) FEV₁ (oder FVC), sowie dem Alter als Kovariate und Geschlecht, Behandlungsgruppe, Visite, Raucherstatus und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed-effect factors.</p> <p>mit unstrukturierter Kovarianzmatrix für die Wechselbeziehung der Patienten analysiert worden. Alle Wirksamkeitsanalysen, mit Ausnahme der COPD-Wirksamkeitsparameter basieren auf der ITT-Population unter Verwendung der ‚Observed-case-approach‘. Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten der Sicherheitspopulation die min eine Baseline und eine Post-Baseline Bewertung des FEV₁ durchgeführt hatten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die primäre Evidenz zur Sicherheit einer zweimal täglichen Gabe (BID) von Acridinium/Formoterol wurde aus der gepoolten Analyse der doppelt-verblindeten, placebo- und aktiv kontrollierten, Parallelgruppen Phase III Studien, (M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36; „Placebo-kontrollierte Phase III Studienpopulation“) an Patienten mit moderater oder schwerer COPD gewonnen.</p> <p>Diese Population wurde für die primäre Sicherheitsanalyse ausgewählt da das Studiendesign dem der Placebo-kontrollierten und zur Zielpopulation gematchten Studien ähnelt.</p> <p>Alle Analysen für diese Population wurde für die fünf, in den Studien vorkommenden, Behandlungsarme präsentiert (Acridinium/Formoterol 400/12 µg, Acridinium/Formoterol 400/6 µg, Acridinium 400 µg, Formoterol 12 µg und Placebo).</p> <p>Zur Sicherstellung der Vollständigkeit und Robustheit der Sicherheitsdaten wurden des Weiteren die gepoolten Daten aller Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgewertet, die mit Acclidinium/Formoterol 400/12 µg in den Phase III Studien behandelt worden sind. Diese Analyse beinhaltet außer den placebo-kontrollierten Studien M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36 auch die Daten der Studie LAC-MD-32.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) FDC 400/12µg BID (392), Formoterol 12µg BID (198) b) FDC 400/12µg BID (265), Formoterol 12µg BID (133) c) FDC 400/12µg BID (385)* Formoterol 12µg BID (196)* *Für Endpunkt FEV ₁
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	FDC 400/12µg BID: 127 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 26 • Nichteinhalten des Prüfplans: 24 • Lost-to-Follow-Up: 9 • Wiederruf der Zustimmung: 31 • Studie durch den Sponsor beendet: 0 • COPD-Exazerbation: 13 • Mangelnde Wirksamkeit: 23 • Andere: 7 Formoterol 12µg BID: 65 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 13 • Nichteinhalten des Prüfplans: 12 • Lost-to-Follow-Up: 5 • Wiederruf der Zustimmung: 15 • Studie durch den Sponsor beendet: 0 • COPD-Exazerbation: 3 • Mangelnde Wirksamkeit: 11 • Andere: 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (erster Patientenkontakt): 19. September 2011 Datum des Abschlusses der Studie (letzter Patientenkontakt): 13. März 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienende geplant nach 52 Wochen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Safety Population is the same population of patients as the ITT-Exacerbations Population.

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FDC = fixed-dose combination; N = number of patients.

Abbildung 4-9: Flow-Chart LAC-MD-32 - Studienpopulation (Quelle: CSR, Seite 90)

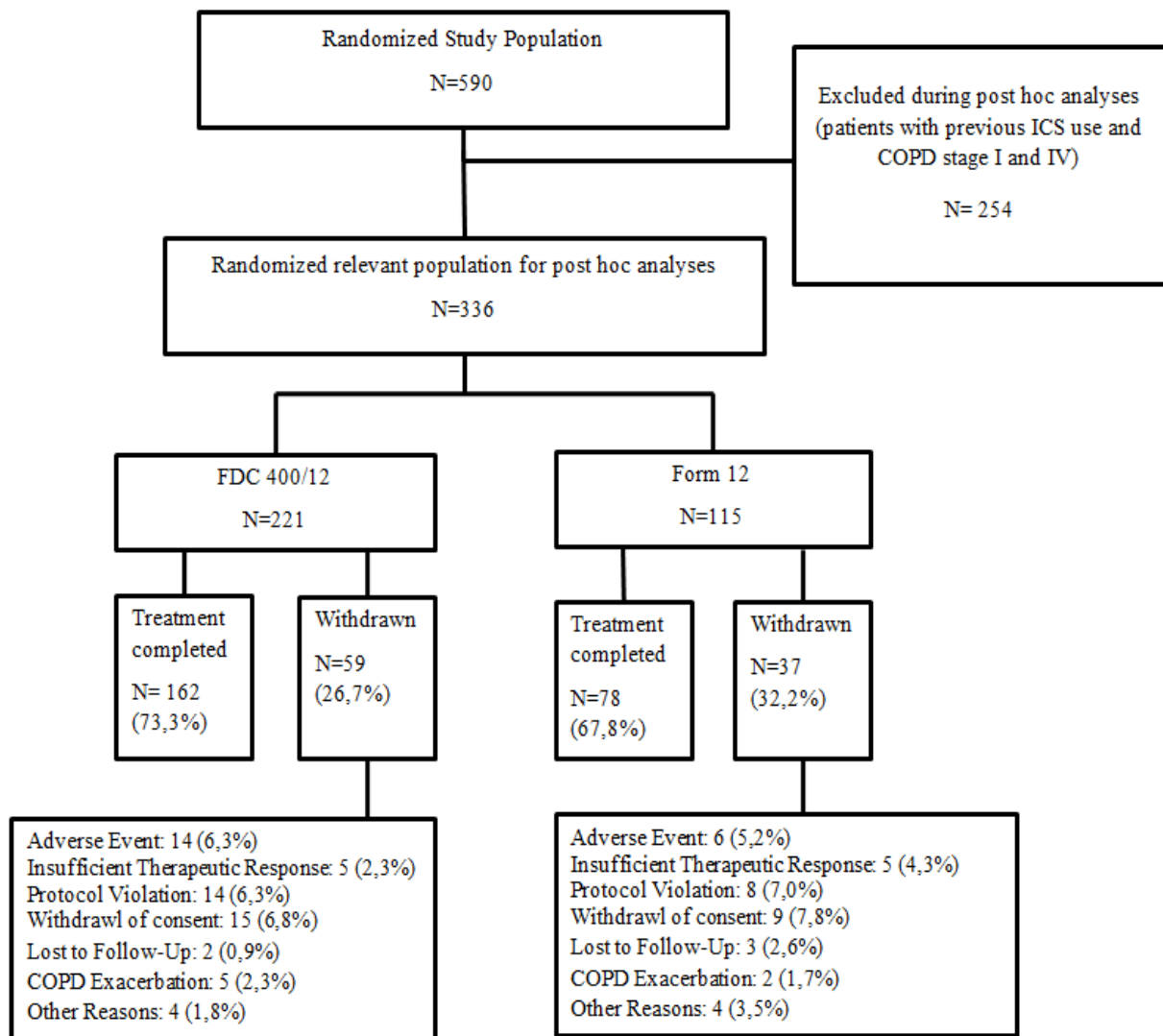


Abbildung 4-10: Flow-Chart LAC-MD-32 - Relevante Patientenpopulation (Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf : Tabelle: 28.22.19)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACLIFORM

Studie: ACLIFORM (M/40464/30)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report M/40464/30R 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. Final Version:19.08.2013	Studienbericht ACLIFORM (M/40464/30)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Almirall, Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt.

Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Almirall, Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt.

Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population bzw. bei COPD-Exazerbationen anhand der Exazerbations-ITT-Population. Die Analyse der Safety-Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. Die zu Grunde liegenden Populationen sind wie folgt definiert:

- Die randomisierte Population wurde definiert als Gruppe aller Patienten, die gescreened und durch die Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden.
- Die Safety-Population wurde definiert, als Gruppe aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben.
- Die Intention-to-Treat-Population (ITT) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und außerdem mindestens einen Baseline FEV₁-Wert und einen Post-Baseline-FEV₁-Wert besitzen.
- Die Intent-to-Treat-Population für Exazerbations-Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Exazerbationen) wurde definiert als die Gruppe der randomisierten Patienten, die zumindest eine Studienmedikation bekommen haben.

Insgesamt erfüllen 3 von 1729 randomisierten Patienten (0,2 %) nicht die Definition der ITT-Population. Damit werden 0,2 % der Patienten nicht bei der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt. 100 % randomisierten Patienten wurden in der Safety-Population berücksichtigt.

Bzgl. der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (Patienten der Schweregrade II oder III, jeweils ohne ICS) erfüllten alle randomisierten Patienten die Definition der ITT- und Safety-Population.

Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt in beiden Fällen unter 5 % bzw. bei 0 %. Es ist ausgeschlossen, dass aus dem beschriebenen Sachverhalt Abweichungen resultieren, die zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es lag eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Außerdem war die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: TDI-Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: TDI-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Atemnot)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Husten und Auswurf)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Brustsymptome)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate/Schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater/schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Exazerbationen (EXACT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AUGMENT

Studie: AUGMENT (LAC-MD-31)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LAC-MD-31 - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared with Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Final Version: 28.08.2013	Studienbericht AUGMENT (LAC-MD-31)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population bzw. bei COPD-Exazerbationen anhand der Exazerbations-ITT-Population. Die Analyse der Safety-Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. Die zu Grunde liegenden Populationen sind wie folgt definiert:

- Die randomisierte Population wurde definiert als Gruppe aller Patienten, die gescreened und durch die Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden.
- Die Safety-Population wurde definiert, als Gruppe aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben.
- Die Intention-to-Treat-Population (ITT) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und außerdem mindestens einen Baseline FEV₁-Wert und einen Post-Baseline-FEV₁-Wert besitzen.
- Die Intent-to-Treat-Population für Exazerbations-Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Exazerbationen) wurde definiert als die Gruppe der randomisierten Patienten, die zumindest eine Studienmedikation bekommen haben.

Insgesamt erfüllen 23 bzw. 24 von 1692 randomisierten Patienten (1,4 %) nicht die Definition der ITT- bzw. Safety-Population. Damit werden 1,4 % der Patienten nicht bei der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte bzw. Sicherheitsendpunkte berücksichtigt. Bzgl. der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (Patienten der Schweregrade II oder III, jeweils ohne ICS) erfüllten 6 von 415 randomisierten Patienten (1,4 %) nicht die Definition der ITT- und Safety-Population.

Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt in beiden Fällen unter 5 %. Es ist ausgeschlossen, dass aus dem beschriebenen Sachverhalt Abweichungen resultieren, die zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es lag eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Außerdem war die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: TDI-Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: TDI-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Atemnot)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Husten und Auswurf)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Brustsymptome)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate/schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater/schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Exazerbationen (EXACT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAC-MD-36

Studie: LAC-MD-36

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LAC-MD-36 - A Phase III, Long-Term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Final Version: 15.10.2013	Studienbericht LAC-MD-36

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Endpunkte erfolgte anhand der Combined-ITT-Population bzw. bei COPD-Exazerbationen und Safety-Endpunkten anhand der Combined-Safety-and-Exazerbations-ITT-Population. Safety-Endpunkte wurden zudem anhand der Extension-Safety-Population dargestellt. Die zu Grunde liegenden Populationen sind wie folgt definiert:

- Die randomisierte Population wurde definiert als Gruppe aller Patienten, die in der Lead-in-Studie AUGMENT gescreent und durch die Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden.
- Die Combined-Safety-and-Exazerbations-ITT-Population wurde definiert, als Gruppe aller randomisierten Patienten, die in der Lead-in-Studie AUGMENT mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben.
- Die Combined-ITT-Population wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die in der Lead-in-Studie AUGMENT mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und außerdem mindestens einen Baseline FEV₁-Wert und einen Post-Baseline-FEV₁-Wert (ebenfalls in der Lead-in-Studie AUGMENT ermittelt) besitzen.
- Die Extension-Safety-Population wurde definiert als Gruppe aller Patienten, die in der Studie LAC-MD-36 mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben.

Für die Auswertungen der Combined-ITT- bzw. Combined-Safety-and-Exazerbations-ITT-Population konnten 98,6 % der 1692 randomisierten Patienten herangezogen werden.

Für die Auswertung der Extension-Safety-Population konnten 54,4 % der 1692 randomisierten Patienten herangezogen werden

Demnach wurde die Studie von nur 46,1 % der ursprünglichen randomisierten Patientenpopulation beendet. Aufgrund des hohen Anteils ausgeschiedener Patienten kann die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht länger angenommen werden.

Für die Auswertung bedeutet dies eine sehr hohe Anzahl von fehlenden Werten, sodass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Anteils ausgeschiedener Patienten kann die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht länger angenommen werden.

Für die Auswertung bedeutet dies eine sehr hohe Anzahl von fehlenden Werten, sodass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: TDI-Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: TDI-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: E-RS-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Atemnot)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Husten und Auswurf)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Brustsymptome)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: E-RS-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Moderate Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Moderate/schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Rate moderater Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Rate schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Rate moderater/schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Exazerbationen (EXACT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: SGRQ-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: SGRQ-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Bezüglich der isoliert betrachteten endpunktspezifischen Aspekte gibt es keinen Grund zur Annahme einer Verzerrung. Jedoch wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies führt insgesamt zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials des Endpunktes.

Tabelle 4-249 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAC-MD-32

Studie: LAC-MD-32

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LAC-MD-32 - A Long-Term, Randomized Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Final Version: 19.09.2013.	Studienbericht LAC-MD-32

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient die Kombination oder Formoterol erhielt.
FDC 400µg/12µg und Formoterol 12µg mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient die Kombination oder Formoterol erhielt.
FDC 400µg/12µg und Formoterol 12µg mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population bzw. bei COPD-Exazerbationen anhand der Exazerbations-ITT-Population. Die Analyse der Safety-Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. Die zu Grunde liegenden Populationen sind wie folgt definiert:

- Die randomisierte Population wurde definiert als Gruppe aller Patienten, die gescreened und durch die Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden.
- Die Safety-Population wurde definiert, als Gruppe aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben.
- Die Intention-to-Treat-Population (ITT) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und außerdem mindestens einen Baseline FEV₁-Wert und einen Post-Baseline-FEV₁-Wert besitzen.
- Die Intent-to-Treat-Population für Exazerbations-Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Exazerbationen) wurde definiert als die Gruppe der randomisierten Patienten, die zumindest eine Studienmedikation bekommen haben.

Insgesamt erfüllen 9 von 590 randomisierten Patienten (1,5 %) nicht die Definition der ITT-Population. Damit werden 1,5 % der Patienten nicht bei der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt. 100 % randomisierten Patienten wurden in der Safety-Population berücksichtigt.

Bzgl. der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (Patienten der Schweregrade II oder III, jeweils ohne ICS) erfüllten alle randomisierten Patienten die Definition der ITT- und Safety-Population.

Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt in beiden Fällen unter 5 % bzw. bei 0 %. Es ist ausgeschlossen, dass aus dem beschriebenen Sachverhalt Abweichungen resultieren, die zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es lag eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Außerdem war die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Moderate Exazerbationen (HCRU)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate/schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater/schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Exazerbationen (EXACT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Fragestellung 2 kann eine Verzerrung aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
