

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/Glycopyrronium, Nr. 205, A13-40, Version 1.0, 12.02.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Ziele der Arzneimitteltherapie einer COPD sind die Reduktion der Symptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf), die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Steigerung der Lebensqualität sowie die Prävention und Reduktion von Exazerbationen und wenn möglich eine Reduktion der Mortalität.</p> <p>Bisher ist die Pharmakotherapie nicht in der Lage, die Mortalität zu senken oder die Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV₁) bzw. das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Mit keinem der zurzeit zur Verfügung stehenden Arzneimittel lässt sich die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen.</p> <p>Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten, Anticholinergika) sind die Basismedikamente bei COPD. Die Wahl zwischen Beta-2-Agonisten und Anticholinergika hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und unerwünschten Wirkungen ab. Die Kombination aus Beta-2-Agonist und Anticholinergikum hat einen additiven bronchodilatatorischen Effekt, der in Lungenfunktionstests erfasst werden kann. Ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte durch diese Kombination ist nicht gesichert.</p> <p>Bei älteren Patienten mit unerwünschten Wirkungen nach Inhalation von Beta-2-Agonisten (Tremor, Tachykardie) kann durch Reduktion des Beta-2-Agonisten bei zusätzlicher Gabe eines Anticholinergikums eine nebenwirkungsärmere Behandlung erreicht werden. Außerdem kann durch Kombination eines Anticholinergikums mit einem raschwirksamen Beta-2-Agonisten die Exazerbationsrate gesenkt, die Lungenfunktion</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und der Gesundheitsstatus verbessert werden (1). Die Kombination des Beta-2-Agonisten Indacaterol mit dem Anticholinergikum Glycopyrroniumbromid ist die erste fixe Kombination eines langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) mit einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA), zu der eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt wird.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung 2.1, Seite 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden vom G-BA festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für die Behandlung der stabilen COPD mit mittlerem, schwerem oder sehr schwerem Schweregrad Stufe II–IV (nach der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für COPD) (1): <ul style="list-style-type: none"> - LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium. 2. Für die Behandlung der stabilen COPD mit schwerem oder sehr schwerem Schweregrad Stufe III–IV (nach der letztgültigen Version NVL) und zudem mehr als 2 Exazerbationen* pro Jahr: <ul style="list-style-type: none"> - LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Corticosteroiden (ICS). <p>(*Definition einer Exazerbation: Antibiotika- und/oder orale Corticosteroid-Therapie erforderlich.)</p> <p>Die Festlegung der ZVT orientiert sich an der „letztgültigen“ Version der NVL für COPD. Die über die Homepage der AWMF aktuell (Februar 2014) verfügbare Version 1.9 vom Januar 2012 trägt den Vermerk „Gültigkeit abgelaufen – LL in Überprüfung“ (1). Die Leitlinie war nur bis zum 31.12.2012 gültig.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Die Empfehlungen der NVL unterscheiden sich von den aktuellen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2), die im Übrigen in der Literaturliste der Dossierbewertung durch das IQWiG nicht genannt sind. Stattdessen wird eine nicht mehr gültige Version der GOLD-Empfehlungen aus dem Jahr 2010 zitiert. Bei den aktuellen Empfehlungen wird die Therapie nicht nur vom spirografischen Schweregrad der COPD abhängig gemacht, sondern wesentlich auch von der Symptomlast der Patienten. Zur Messung der Symptomlast dient hier der COPD Assessment Test (CAT) mit 8 Items zu Punktwerten von 0 bis 5. Nach GOLD ergeben sich vier Patientengruppen (A bis D), von denen hier drei (B bis D) von Bedeutung sind:</p> <p>B: $FEV_1 > 50 \%$, ≤ 1 Exazerbationen* pro Jahr, nicht stationär wegen COPD, $CAT \geq 10$</p> <p>C: $FEV_1 < 50 \%$, ≥ 2 Exazerbationen oder $\geq 1x$ stationär wegen COPD pro Jahr, $CAT \leq 10$</p> <p>D. $FEV_1 < 50 \%$, ≥ 2 Exazerbationen oder $\geq 1x$ stationär wegen COPD pro Jahr, $CAT \geq 10$</p> <p>(*Definition einer Exazerbation: Verschlechterung, die eine Änderung der Medikation nötig macht).</p> <p>Für Patienten-Gruppe B wird als erste Wahl ein LAMA <i>oder</i> ein LABA empfohlen und erst als Alternative ein LAMA <i>und</i> ein LABA.</p> <p>Für Patienten-Gruppe C wird als erste Wahl ein ICS plus ein LA-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MA <i>oder</i> ein LABA empfohlen und erst unter den Alternativen ein LAMA <i>und</i> ein LABA (oder ein LAMA oder LABA jeweils plus einen PDE-4-Hemmer).</p> <p>Für Patienten-Gruppe D wird als erste Wahl ein ICS plus ein LAMA <i>und/oder</i> ein LABA empfohlen und als eine Alternative ein ICS plus ein LAMA <i>und</i> ein LABA (wobei diese Kombination in der Erstwahl eigentlich enthalten ist). (Als weitere Alternativen werden genannt: LAMA plus LABA; LAMA plus PDE-4-Hemmer; ICS plus LABA plus PDE-4-Hemmer).</p> <p>Die Kategorisierung der Patienten nach den Kriterien der GOLD basiert auf Analysen großer randomisierter Studien zur COPD der vergangenen fünf Jahre (3–5).</p> <p>Es ist erkennbar, dass weder die Kategorisierung der Patienten für die Stufentherapie noch die Definitionen für Exazerbationen und die Therapie-Empfehlungen zwischen NVL und GOLD deckungsgleich sind.</p> <p>In Anbetracht der abgelaufenen Gültigkeit der NVL und des anerkannten Stellenwerts und der Aktualität der GOLD (2) muss die Festlegung der ZVT diskutiert bzw. in Frage gestellt werden.</p> <p>a) Zur Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren nennen NVL <u>und</u> GOLD als <u>erste Wahl oder Alternative</u> ein LAMA <i>und/oder</i> ein LABA, d. h. ein LAMA oder ein LABA allein gegeben <i>oder</i> eine Kombination von einem LAMA mit einem LABA. Dies ist auch in der ZVT so vorgegeben und entspricht dem derzeitigen Kenntnisstand: Trotz nachweislicher</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung spirografischer Parameter ist noch nicht abschließend geklärt, ob bei (auch schwereren Stadien) der COPD die Kombinationstherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren einer Monotherapie mit nur einem Bronchodilatator hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Exazerbationen, stationäre Aufnahmen, Mortalität) überlegen ist (2;6–8).</p> <p>b) Zur Frage, ab wann die bronchodilatatorische Therapie mit ICS kombiniert werden sollte, divergieren die Empfehlungen von GOLD und NVL. Bei GOLD ist die Kombination mit ICS bereits erste Wahl bei 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr (oder 1 oder mehr mit stationärem Aufenthalt), während die NVL 3 oder mehr Exazerbationen pro Jahr fordert. Somit sind die derzeitigen Empfehlungen der wesentlichen Leitlinien, die zur Bestimmung des therapeutischen Standards und der ZVT heran gezogen werden sollten, in dieser Frage nicht kongruent.</p> <p>Diese Inkongruenz in den Leitlinien besteht u. a. aufgrund der noch nicht ausreichend vorliegenden Daten zur Sicherheit der ICS in der COPD-Therapie. Insbesondere Berichte über eine Erhöhung der Rate an (auch schweren) Pneumonien unter einer Behandlung mit ICS stellen ihre Rolle bei der Pharmakotherapie der COPD in Frage. In einigen Studien wird über eine Verdopplung der Rate schwerer Pneumonien berichtet, wobei es innerhalb der Gruppe der ICS Unterschiede gibt (9–11).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Ad a) Bei den Bronchodilatoren erscheint die Kombination aus</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LAMA plus LABA als ZVT zwar sinnvoller, aber auch ein LAMA oder ein LABA, jeweils allein gegeben, vertretbar.</p> <p>Ad b) Abweichend von den NVL-Empfehlungen könnten ICS bei der COPD schon ab 2 Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen werden. Im Stadium III sollten deshalb schon ab 2 Exazerbationen pro Jahr die Gabe von Bronchodilatoren plus ICS als ZVT festgelegt werden.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung 2.3, Seiten 9–16</p>	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde für die frühe Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium gemäß § 35a SGB V nur <i>eine</i> Studie im Rahmen des Dossiers eingereicht:</p> <p>QUANTIFY-Studie (12): The Effect of QVA149 on Health Related Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (QVA149ADE01).</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden 934 Patienten. 9 Patienten waren dem NVL-Stadium I oder IV zuzuordnen und 17 konnten nicht nach NVL-Kriterien klassifiziert werden. Damit beträgt der Anteil falsch eingeschlossener Patienten maximal 2,8 %; dieser ist vernachlässigbar klein.</p> <p>Altersstruktur, Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer und ethnische Zugehörigkeit entsprechen der ausschließlich in Deutschland durchgeführten Studie.</p> <p>99 % der Patienten hatten im Vorjahr maximal 1 Exazerbation.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dennoch erhalten 41 % der Patienten ICS. Diese Patienten sind gemessen an den als ZVT zugrunde gelegten Empfehlungen der NVL übertherapiert und wären es auch nach den aktuellen GOLD-Empfehlungen.</p> <p>Aus den verfügbaren Unterlagen (Modul 4 A des Dossiers des pU, IQWiG-Dossierbewertung, European public assessment report [EPAR] der Europäischen Arzneimittel-Agentur [EMA]) lässt sich nicht entnehmen, wie die Patienten <u>vor</u> der Prä-Screening-Phase und Screening/Run-In-Phase behandelt waren. Dies betrifft v. a. die langwirkenden Bronchodilatoren, aber auch die kurzwirkenden und andere spezifische COPD-Mittel wie z. B. PDE-4-Hemmer. Da in der Prä-Screening-Phase und Screening/Run-In-Phase alle Wirkstoffe zur Behandlung der COPD bis auf die ICS abgesetzt wurden (Wash-Out), fehlen wichtige Informationen zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation.</p> <p>Des Weiteren fehlen in den Unterlagen (und sind nicht zu ermitteln) die Charakteristika der Subgruppe von Patienten, die letztlich in die Bewertung eingegangen sind.</p> <p>In der Nutzenbewertung durch das IQWiG wird eine Aufteilung der Studienpopulation in solche Patienten vorgenommen, die zu Behandlungsbeginn ICS erhielten (und während der Studie diese weiter bekommen konnten), und solche, die keine ICS erhielten. Wegen der unterschiedlichen ZVT in Abhängigkeit von der begleitenden ICS-Indikation der Patienten erscheint diese Subgruppenbildung methodisch notwendig.</p> <p>Auch wenn die an den NVL-Empfehlungen orientierte Indikations-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellung für ICS (mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr) vor dem Hintergrund der aktuellen GOLD-Empfehlungen (mehr als 1 Exazerbation pro Jahr) kritisch zu sehen ist, erscheint diese Auftrennung der Studienpopulation aber auch inhaltlich sinnvoll: Bei Anwendung der GOLD-Empfehlungen (2) wäre für lediglich 7 Patienten mehr eine ICS-Indikation gegeben gewesen. Insofern haben die oben geschilderten Unsicherheiten hinsichtlich der Indikationsstellung für ICS keine relevanten Konsequenzen für die Eingrenzung des Kollektivs, das für diese Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Da nur einige wenige (n = 3) Patienten mit ICS-Indikation nach NVL auch ICS erhielten, sind andererseits für Patienten mit COPD III–IV nach NVL mit Indikation für ICS auf Basis der QUANTIFY-Studie keine Aussagen möglich.</p> <p>Die Nutzenbewertung durch das IQWiG bleibt somit auf die 535 Patienten mit COPD II–III nach NVL beschränkt, die keine Indikation für ICS haben. Wie dargelegt, erscheint dies der AkdÄ hinreichend begründet.</p> <p>Bei der Beurteilung dieser Studie aus klinisch-pharmakologischer Sicht ergeben sich folgende Probleme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie ist nicht publiziert. Die Ergebnisse wurden auch nicht in „ClinicalTrials.gov“ eingestellt (12). Der Studienbericht ist für die AkdÄ nicht einsehbar. • Die Darlegung der Studie in Modul 4 A des vom pU eingereichten Dossiers entspricht nicht der im Consort-Statement geforderten Struktur (13). Eine Beurteilung, wie man es aus 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem „Peer-Review-Prozess“ kennt, wird dadurch erschwert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es kann in Zweifel gezogen werden, dass der Aufbau der Studie (z. B. breite Ausschlusskriterien; Ausschluss aller Patienten mit ICS entspricht nicht der Versorgungsrealität; ZVT an einer abgelaufenen Leitlinie orientiert) den Kriterien für pragmatische Studien entspricht, wie sie in einem Workshop vom Gesundheitsforschungsrat (GFR) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und IQWiG besprochen wurden ((14), S. 39, Abschnitt „Pragmatische Studien“). <p>Da die ZVT grundsätzlich auch einen Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit nur <u>einem</u> Bronchodilatator zulässt (LABA [Formoterol, Salmeterol] <u>und/oder</u> Tiotropium), gibt es zumindest zwei weitere randomisierte Studien, die für die Nutzenbewertung hätten berücksichtigt werden können:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SPARK-Studie (15): RCT mit 2224 COPD-Patienten mit GOLD III–IV und mindestens einer Exazerbation; Vergleich Indacaterol/Glycopyrronium mit Glycopyrronium allein und Tiotropium allein über 64 Wochen, jeweils in zugelassenen Dosierungen. Der Vergleich mit dem Tiotropium-Arm (obwohl unverblindet) hätte rein formal berücksichtigt werden können. Ob und welche Teilpopulation in die Bewertung hätte eingehen können, hätte geprüft werden müssen. 2. SHINE-Studie (16): RCT mit 2144 COPD-Patienten mit Raucher-Anamnese mit GOLD II–III; Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit je allein Indacaterol, Glycopyrronium, Tiotropium (unverblindet) und in zugelassenen Dosierungen und mit Placebo über 26 Wochen. Auch hier hätte der 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich mit dem Tiotropium-Arm (obwohl unverblindet) rein formal berücksichtigt werden können. Ob und welche Teilpopulation in die Bewertung hätte eingehen können, wäre ebenfalls zu prüfen gewesen.</p> <p>Das Modul 4 A des Dossiers enthält Hinweise auf eine weitere abgeschlossene, aktiv kontrollierte Studie (ARISE-Studie, QVA149A1301) mit Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium in den jeweils zugelassenen Dosierungen über 52 Wochen. Rein formal hätte auch diese Studie berücksichtigt können. Weitere Informationen zu dieser offenbar nicht publizierten Studie sind nicht zugänglich; im Bewertungsbericht der EMA ist sie nicht erwähnt (17).</p> <p>Ein Hinweis, warum diese Studien nicht berücksichtigt wurden, ist in der Dossierbewertung des IQWiG nicht zu finden. Da ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Kombination LAMA plus LABA gegenüber den Einzelkomponenten allein bei der COPD bisher nicht belegt ist, ist nach Meinung der AkdÄ auch der Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit Tiotropium allein von Interesse.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung 2.4, Seiten 16–22	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Auf die Darstellung der Lungenfunktionsparameter (FEV₁ und FVC) wird hier verzichtet, da sie für die Nutzenbewertung von untergeordneter Relevanz sind.</p> <p>In der IQWiG-Bewertung und im Modul 4 A des Dossiers finden sich keine Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes von Salbutamol</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als Rescue-Medikation. Angaben zur Rescue-Medikation (Häufigkeit, Dosis, Tageszeit) sind nach den Empfehlungen der EMA zur Durchführung von klinischen Studien mit COPD-Mitteln wichtige Wirksamkeitsparameter (18).</p> <p>Mortalität</p> <p>Mortalität ist bei dieser Fragestellung kein realistischer Endpunkt, da selbst bei placebokontrollierten Studien nie ein signifikanter Effekt der Pharmakotherapie gezeigt werden konnte. Trotzdem ist die Bewertung dieses Endpunktes für die Nutzenbewertung unabdingbar.</p> <p>Morbidität</p> <p>Morbidität ist durch die Erfassung des CAT, des TDI und der Exazerbationsfrequenz angemessen abgebildet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der CAT misst die Symptomlast und wird von GOLD auch zur Therapie-Stratifizierung verwendet. Er gilt als validiert und lässt maximal 40 Punkte zu; die MCID beträgt 2 Punkte (19). Dieser Wert wurde zur Definition der Responder verwendet. • Der TDI misst die Veränderung der Dyspnoe in 3 Subskalen (Belastbarkeit, funktionelle Beeinträchtigung, Anstrengung), die Subskalen können Werte von -3 bis +3 einnehmen, der Gesamtscore somit solche von -9 bis +9. Er ist validiert, die MCID beträgt 1 (20). Dieser Wert wurde zur Definition der Responder verwendet. • Es wurden die Raten moderater und schwerer Exazerbationen ermittelt. Schwere Exazerbationen waren dadurch charakteri- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>siert, dass bei ihnen eine stationäre Aufnahme für mindestens 24 Stunden erforderlich war. Dieser Einteilung wird zugestimmt.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war primärer Endpunkt der Studie. Er wurde mit dem St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) gemessen. Er enthält 40 Items, mit denen drei Komplexe abgefragt werden (Symptome, Aktivität, Beeinträchtigung). Die Spanne reicht von 0 (gesund) bis 100 (maximal Reduktion der LQ). Der SGRQ-C ist etabliert und validiert. Die MCID beträgt vier Punkte (20). Ausgewertet wurden die Responder entsprechend einer Verbesserung des SGRQ-C um vier Punkte gegenüber dem Wert zu Beginn der Behandlung.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Auf der Schadensseite wurden die unerwünschten Ereignisse (AE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE), Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie die Rate an Krankenhausaufenthalten und die Gesamtmortalität erfasst.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung 2.5, Seiten 22–27	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG bei Patienten ohne ICS für Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol für den Endpunkt TDI-Responder in der Subgruppe</p> <p>a) COPD-Stadium II einen Anhalt für einen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Bewertung ist nicht nachvollziehbar: Der Interaktionstest ergibt einen deutlichen Hinweis darauf, dass der Effekt auf die TDI-Responderrate von dem COPD-Stadium abhängt ($p = 0,073$). Das Ergebnis dieses Interaktionstests zusammen mit dem TDI-Responderraten im Stadium II unter Indacaterol/Glycopyrronium und Tiotropium + Formoterol (54,0 % vs. 50,9 %, mit $p = 0,564$) lassen für die AkdÄ nur den Schluss zu, dass im COPD-Stadium II Indacaterol/Glycopyrronium <u>keinen Zusatznutzen</u> gegenüber Tiotropium + Formoterol bietet.</p> <p>b) COPD-Stadium III einen Hinweis für einen Zusatznutzen.</p> <p>Auch diese Bewertung ist nicht nachvollziehbar. Diesem „Hinweis“ liegen nur die Ergebnisse einer <i>Subsubgruppe</i> der QUANTIFY-Studie zugrunde, die lediglich 187 Patienten umfasst. Nach der IQWiG-Methodik ist bei Vorliegen <i>einer</i> (selbst kleineren) Studie zwar maximal ein „Hinweis“ für die Beleglage möglich – dies jedoch nur, wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (oder dem/n beurteilten Endpunkt/en) als gering eingeschätzt wird. Ob auf Studienebene das Verzerrungspotenzial tatsächlich als gering einzuschätzen ist, kann bezweifelt werden (was dann auch eine Ergebnisunsicherheit für alle anderen Endpunkte zur Folge hätte):</p> <p>Der Behandlungsphase über 26 Wochen ging in der QUANTIFY-Studie eine Prä-Screening-Phase und eine Screening/Run-In-Phase voraus. Die Dauer dieser beiden Phasen lässt sich aus den Unterlagen nicht ermitteln; sie dürfte zusammen etwa 2 Wochen betragen haben. Während dieser Phasen mussten außer ICS (die wie zuvor weiter gegeben werden konnten / sollten) im Sinne ei-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nes Wash-Out alle COPD-spezifischen Medikamente abgesetzt werden (wobei während der Studie Salbutamol als Rescue-Medikation zusätzlich zu der Studienmedikation erlaubt war). Run-In-Phasen mit Wash-Out zuvor offenbar notwendiger Medikationen allein aus Studiengründen (Erhöhung der Symptomlast und Erleichterung des Nachweises eines Gruppenunterschieds) entsprechen aber nicht der Versorgungssituation und erschweren eine entsprechende Interpretation der Ergebnisse (21). In den Empfehlungen der EMA zur Durchführung von klinischen Studien mit COPD-Mitteln werden Wash-Out-Phasen nicht erwähnt bzw. empfohlen (18).</p> <p>Im vorliegenden Fall bleiben mehrere Aspekte unklar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie viele Patienten wurden in der Prä-Screening-Phase und Screening/Run-In-Phase noch ausgeschlossen? 2. Welche Medikation bestand bei den Patienten (und speziell bei der hier zu betrachtenden Subgruppe ohne ICS) <u>vor</u> der Prä-Screening-Phase und der Screening/Run-In-Phase? 3. Wie war die Änderung der spirografischen Parameter, der CAT-Werte, der TDI und der Lebensqualität vom Zeitpunkt <u>vor</u> der Prä-Screening-Phase und der Screening/Run-In-Phase <u>bis danach</u>, d. h. bis zur Randomisierung? 4. Wie häufig war in den beiden Behandlungsarmen der Einsatz von Salbutamol als Rescue-Medikation nötig? <p>Wegen der beschriebenen Unsicherheiten sieht die AkdÄ nur <u>ei-nen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</u> im Stadium III ohne ICS-Gebrauch.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausmaß</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Rate der SGRQ-C-Responder war unter Indacaterol/Glycopyrronium nicht signifikant höher als unter Tiotropium + Formoterol (50,2 % vs. 42,4 %; p = 0,079). 2. Moderate (8,3 % vs. 11,1 %; p = 0,294) oder schwere Exazerbationen (1,5 % vs. 0,7 %; p = 0,442) waren unter Indacaterol/Glycopyrronium nicht seltener als unter Tiotropium + Formoterol. 3. Für die CAT-Responder kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu signifikant besseren Werten unter Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol (44,5 % vs. 33,9 %; p = 0,013). Auch die Änderung des CAT gegenüber Baseline war unter Indacaterol/Glycopyrronium signifikant günstiger; die Gruppendifferenz betrug jedoch nur 1,21 Punkte und war geringer als die MCID (Dossier des pU, Modul 4 A). Der CAT wurde vom IQWiG der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugerechnet. Bei Betrachtung der inversen Effektrichtung für CAT-Responder ergab sich ein relatives Risiko von 0,76 mit 95 % Konfidenzintervall [CI] von 0,62 bis 0,95. Da die Obergrenze des 95 % CI oberhalb von 0,90 lag, ließ sich damit nach dem Algorithmus des IQWiG für diesen Endpunkt kein „mehr als nur geringer Nutzen“ zeigen. <p>Dieser Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes des Effektes beim CAT stimmt die AkdÄ zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Für die TDI-Responder kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu signifikant besseren Werten unter Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol (55,0 % vs. 46,4 %; $p = 0,049$). Die Änderung des TDI gegenüber Baseline war unter Indacaterol/Glycopyrronium signifikant günstiger als unter Tiotropium + Formoterol; die Differenz betrug jedoch nur 0,66 Punkte und war geringer als die MCID.</p> <p>Bei der TDI-Responderrate zeigte sich für die <u>Subgruppen</u> COPD-Stadium II und COPD-Stadium III ein auffälliger Interaktionstest mit $p = 0,073$. Dieser ist als deutlicher Hinweis für differente Effekte je nach Schweregrad der COPD zu deuten: Für Patienten ohne ICS im COPD-Stadium II betrug die TDI-Responderrate unter Indacaterol/Glycopyrronium 54,0 % und unter Tiotropium + Formoterol 50,9 % ($p = 0,564$). Für Patienten ohne ICS im COPD-Stadium III betrug die TDI-Responderrate unter Indacaterol/Glycopyrronium 56,8 % und unter Tiotropium + Formoterol 38,0 % ($p = 0,013$). Folglich ist die TDI-Responderrate – gemessen an einer TDI-Verbesserung um 1 Punkt – <u>nur</u> bei Patienten ohne ICS im COPD-Stadium III unter Indacaterol/Glycopyrronium größer als unter Tiotropium + Formoterol.</p> <p>Der TDI wurde vom IQWiG der Endpunktkategorie „schwerwiegende Symptome“ zugerechnet. Bei Betrachtung der inversen Effektrichtung für die TDI-Responder ergab sich für Patienten im Stadium III ein relatives Risiko von 0,67 mit einem 95 % CI von 0,49 bis 0,92. Da somit die Obergrenze des 95 % CI</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen 1,00 und 0,90 lag, ergab sich nach dem Algorithmus des IQWiG für diesen Endpunkt ein „geringer Nutzen“. Die absolute Differenz der Responderraten unter Indacaterol/Glycopyrronium und unter Tiotropium + Formoterol betrug knapp 19 %. Somit profitiert etwa einer von fünf Patienten im Sinne eines Ansprechens. Allerdings wird das TDI-Ansprechen schon durch die Besserung um einen Punktwert im TDI definiert. Bei Betrachtung der einzelnen Items des BDI/TDI und Abschätzung seines Diskriminierungspotenzials kommen Zweifel, dass eine Besserung um einen Punkt im TDI immer auch einen (wenn auch nur geringen) Nutzen für die Patienten widerspiegelt. Andererseits wird eine von einem Punkt für den TDI allgemein akzeptiert, so dass vom Ausmaß des Effektes ein geringer Nutzen für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol konstatiert werden muss.</p> <p>Der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes des Effektes beim TDI stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>5. Für unerwünschte Ereignisse (41,7 % vs. 38,4 %), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (4,9 % vs. 4,4 %; p = 0,819), Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (4,5 % vs. 3,0 %; p = 0,394) sowie Krankenhausaufnahmen (6,55 % vs. 4,74 %; p = 0,363) und Gesamtmortalität (0 % vs. 0,7 %; p = 0,171) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Indacaterol/Glycopyrronium und Tiotropium + Formoterol.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in der QUANTIFY-Studie unter Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol tendenziell häufigeren kardialen AE (3,2 % vs. 1,3 %, p = 0,073) geben zu gewissen Bedenken Anlass, zumal hierunter auch schwerwiegende waren (SAE; z. B. Infarkte 1,05 % vs. 0,2 %, Herzinsuffizienz 0,8 % vs. 0 %). In zwei anderen (in diese Nutzenbewertung nicht einbezogenen) großen Studien (mehr als 4300 Patienten) ergaben sich keine Hinweise für eine Häufung kardialer AE gegenüber beispielsweise Tiotropium. Der Befund aus der QUANTIFY-Studie ist somit möglicherweise als Zufall zu deuten und reicht wohl nicht aus, die Nutzen/Schadenabwägung wesentlich zu ändern. Die Ergebnisse für die übrigen AE liegen im Rahmen dessen, was für andere Mittel zur Bronchodilatation bei COPD bekannt ist.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass insgesamt ein geringerer/größerer Schaden von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur ZVT Tiotropium plus Formoterol auf Basis der in die Bewertung einbezogenen Daten (QUANTIFY-Studie) zu Nebenwirkungen nicht belegt ist.</p> <p>Die AkdÄ weist aber darauf hin (s. o.), dass durch die Nichtberücksichtigung der SPARK-Studie und SHINE-Studie Daten zu Nebenwirkungen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für die Kombination Indacaterol/Glycopyrronium bei</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten COPD-Stufe II <u>keinen Zusatznutzen</u> gegenüber der ZVT Tiotropium + Formoterol, 2. Patienten COPD-Stufe III ohne ICS-Indikation (höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr) allenfalls einen <u>Anhalt für einen geringen Zusatznutzen</u> gegenüber der ZVT Tiotropium + Formoterol. <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium allein als ZVT wäre nach der Studienlage möglich und ebenfalls sinnvoll gewesen, wurde aber nicht durchgeführt.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>. AWMF-Reg.-Nr.: nvl/003. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Version 1.9, (basierend auf der Fassung vom Februar 2006), Januar 2012.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf. 2014.
3. Decramer M, Celli B, Kesten S et al.: Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178.
4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al.: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-1138.
5. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al.: Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht): https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf. Köln, Auftrag A05-18, Version 1.0, Stand: 26. Juni. IQWiG-Bericht Nr. 137 2012.
7. Karner C, Cates CJ: Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008989.
8. Wang J, Jin D, Zuo P et al.: Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011; 16: 350-358.
9. Janson C, Larsson K, Lisspers KH et al.: Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346: f3306.
10. Singh S, Amin AV, Loke YK: Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 219-229.
11. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P: Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-1036.
12. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01574651>. Zuletzt geprüft: 26. Februar 2014.

13. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): "Preparing for Submission": <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>. Zuletzt geprüft: 03. März 2014.
14. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Eine Publikation des Gesundheitsforschungsrates des BMBF: Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen, Begriffsdefinitionen und Einführung: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/DLR_Nutzenbewert_07-11-22_Druckversion.pdf. Stand: 4. September. Dokumentation des ersten gemeinsamen Workshops von GFR und IQWiG 2007.
15. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al.: Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
16. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al.: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484-1494.
17. European Medicines Agency (EMA): Ultibro Breezhaler® - Indacaterol/glycopyrronium bromide: European Assessment Report (EPAR (Assessment Report)): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002679/WC500151257.pdf. EMA/CHMP/296722/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002679/0000. Stand: 25. Juli 2013.
18. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf. Doc. Ref. EMA/CHMP/483572/2012. Stand: 21. Juni 2012.
19. Dodd JW, Hogg L, Nolan J et al.: The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66: 425-429.
20. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR et al.: Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 250-255.
21. Pablos-Mendez A, Barr RG, Shea S: Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA* 1998; 279: 222-225.