

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Umeclidinium* (*Incruse*<sup>®</sup>)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 4 A**

*COPD*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.01.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	46
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	79
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	94
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	94
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT.....	95
4.3.1.3.1.2 Endpunkt: TDI Responder.....	99
4.3.1.3.1.3 Endpunkte zur Notfallmedikation – RCT.....	103
4.3.1.3.1.4 Endpunkt: COPD Exazerbationen.....	113
4.3.1.3.1.5 Endpunkt: SGRQ Responder.....	118

4.3.1.3.1.6	Endpunkt: CAT Responder .....	123
4.3.1.3.1.7	Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT .....	128
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	152
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT .....	153
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen: TDI Responder - RCT .....	153
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur Notfallmedikation – RCT .....	160
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen - RCT .....	176
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen: SGRQ Responder - RCT .....	191
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen: CAT Responder - RCT .....	202
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen – RCT .....	214
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	242
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen .....	245
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	248
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	248
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	248
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	248
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	249
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	249
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	251
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	252
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	252
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	252
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	253
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	253
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	254
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	255
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	255
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	255
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	255
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	255
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	256
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	256
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	257
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	257
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	257
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	263
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	264
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	264
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	264
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	264

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	264
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	266
4.7	Referenzliste.....	266
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>272</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>279</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>282</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>283</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>371</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>387</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie.....	20
Tabelle 4-2: UMEC 62,5 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..	32
Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie.....	39
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien - RCT .....	42
Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	51
Tabelle 4-6: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte für die 12-wöchige Studienphase .....	59
Tabelle 4-7: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte für die 24-wöchige Studienphase der Teilpopulation .....	60
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war .....	68
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität.....	95
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population .....	97
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population .....	97
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	98
Tabelle 4-22: Operationalisierung von TDI Responder.....	99

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-24: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population .....	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	101
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) ....	103
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population.....	104
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population.....	105
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	106
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Studientage ohne Notfallmedikation.....	108
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studientage ohne Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population.....	109
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population.....	110
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	111
Tabelle 4-36: Operationalisierung von COPD Exazerbationen .....	113
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-38: Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population.....	114
Tabelle 4-39: Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population.....	115
Tabelle 4-40: Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Population .....	116
Tabelle 4-41: Operationalisierung von SGRQ Responder.....	119
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-43: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population .....	120
Tabelle 4-44: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population .....	121

Tabelle 4-45: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	122
Tabelle 4-46: Operationalisierung von CAT Responder.....	124
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CAT Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-48: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population .....	125
Tabelle 4-49: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population .....	126
Tabelle 4-50: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	127
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse .....	129
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population .....	130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population .....	130
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	131
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) .....	133
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population.....	134
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population....	135
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Population.....	135
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	137
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population .....	138
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population ...	139
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	139
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	141

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population .....	143
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population ...	146
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	149
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter .....	153
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	155
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Region .....	157
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	158
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter.....	160
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	161
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach Region .....	162
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	163
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter.....	164
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	166
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	167
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%)– ITT-Non-ICS-Population - nach Alter .....	168
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	169
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population - nach Region.....	170
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	171
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%)– ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter .....	172

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	173
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	175
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter.....	176
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	178
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach Region.....	180
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	182
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter.....	185
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	187
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	189
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter.....	191
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	193
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Region.....	194
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	196
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter.....	198
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	199
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	201
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter.....	202
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	204
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Region.....	206
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	207

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter .....	209
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	210
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	212
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter .....	214
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	215
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach Region .....	216
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	217
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter .....	219
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	220
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	221
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter .....	223
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	224
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach Region .....	225
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	227
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter .....	228
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	229
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	231
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter .....	232
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht .....	233
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach Region .....	234

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien.....	236
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter .....	237
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht.....	238
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien .....	239
Tabelle 4-131: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-Non-ICS-Population .....	245
Tabelle 4-132: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse - ITTG- Non-ICS-Population.....	247
Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	249
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	249
Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	250
Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	250
Tabelle 4-137: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	251
Tabelle 4-138: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	253
Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	253
Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	254
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	256
Tabelle 4-142: UMEC 62,5 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	258
Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	263
Tabelle 4-144: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	266
Tabelle 4-145: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT .....	274
Tabelle 4-146: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT .....	274
Tabelle 4-147: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT.....	275
Tabelle 4-148: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT – Aktualisierung am 02.11.2015 .....	276
Tabelle 4-149: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT – Aktualisierung am 02.11.2015 .....	276

Tabelle 4-150: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT – Aktualisierung am 02.11.2015 .....	277
Tabelle 4-151: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT .....	282
Tabelle 4-152: Liste der im Studienregister Clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT .....	284
Tabelle 4-153: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT .....	291
Tabelle 4-154: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....	296
Tabelle 4-155: Liste der im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT .....	306
Tabelle 4-156: Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....	308
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	372
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201316 .....	374
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 201316.....	388

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Ergebnisse Morbidität.....	24
Abbildung 4-2: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	27
Abbildung 4-3: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse .....	29
Abbildung 4-4: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse .....	30
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Abbildung 4-6: Darstellung der für das Dossier relevanten Populationen der Studie 201316 getrennt nach ICS (Ja/Nein) und Region (Germany/Non-Germany).....	85
Abbildung 4-7: Darstellung der für das Dossier relevanten Populationen der Studie 201316 hinsichtlich der Laufzeit.....	86

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACL	Aclidinuin
AE	Adverse Event
ATS	American Thoracic Society
BDI	Baseline Dyspnea Index
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BMJ	British Medical Journal
Bpm	Herzschläge pro Minute (beats per minute)
CAT	COPD Assessment Test
CDC	Copy Differences from Control
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CSR	Clinical Study Report
D	Day
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eCRF	electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
ERS	European Respiratory Society
ERT	eResearch Technology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FP	Fluticasonpropionat
FSC	Fluticasonpropionat- und Salmeterolkombination
FVC	Forced Vital Capacity

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLY	Glycopyrronium
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline
h	Hour (Stunde)
HTA	Health Technology Assessment
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikator
I.p.S.	Inhalation pro Studententag
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
ITTG	Intention to treat Germany
J	Jahre
J2R	Jump to Reference
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LABA	long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksames Anticholinergikum)
LS	least squares
LTOT	Langzeit-Sauerstofftherapie
M	Month (Monat)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
mcg	Mikrogramm
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
mcl	Mikroliter

MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
Min	Minimum
min	Minuten
Mind.	mindestens
ml	Milliliter
mMRC	Modified Medical Research Council
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl
N	Gesamtanzahl
NB	Nicht berichtet
NBB	Nicht berechenbar
NDPI	Novel Dry Powder Inhaler
NE	Nicht erhoben
NIHR HTA	National Institute for Health Research Health Technology Assessment
NVA-237	Glycopyrronium
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NZ	Nicht zutreffend
OL	open label
o.P.	ohne Pneumonie
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
pMDI	Treibmittelbetriebener Dosier-Inhalator
PP	Per Protokoll
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q	Quartal
QD	quaque die (einmal tägliche Einnahme)
QVA	Indacaterol maleate/glycopyrronium bromide
RAP	Research and Analysis Plan
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)

RR	Relatives Risiko
SABA	Short-acting beta-2-agonists
SAL	Salmeterol
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyse Plan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SGRQ-C	40-Item Version des SGRQ spezifisch für COPD Patienten
SMQ	Standard MedDRA Query
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignisse
TDI	Transition Dyspnea Index
TFH-Population	Twenty-four Hour Population
TIO	Tiotropium
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
UMEC	Umeclidiniumbromid
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
V	Visite
VerfO	Verfahrensordnung
VI	Vilanterol
vs.	versus
W	Woche
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
z. B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 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.

Incruse<sup>®</sup>, bestehend aus dem Wirkstoff Umeclidiniumbromid, wird mit Hilfe des Ellipta<sup>®</sup> Inhalators, der vorab abgemessene Einzeldosen des Wirkstoffes zur Verfügung stellt, angewendet. Incruse<sup>®</sup> ist für die einmal tägliche Anwendung bestimmt.

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück des Inhalators abgegebene Dosis) von 55 Mikrogramm Umeclidinium (entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, entsprechend 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Incruse<sup>®</sup>, Umeclidinium (62,5) und UMEC 62,5 synonym verwendet. Ebenso wird die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie durchgängig als Tiotropium bezeichnet. Auf die chemischen Bezeichnungen Umeclidiniumbromid bzw. Tiotropiumbromid-Monohydrat wird im Allgemeinen verzichtet.

In Ergänzung zu der in der Dossievorlage z.B. im Abschnitt 4.2.5.2 verwendete Bezeichnung der Kategorien von patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) wird in diesem Dossier anstelle von Nebenwirkungen auch die im Kontext klinischer Studien gebräuchliche Begrifflichkeit „Unerwünschte Ereignisse“ verwendet.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Incruse<sup>®</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von Incruse<sup>®</sup> zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD wurde in großen Placebo- und Tiotropium-kontrollierten Studien geprüft; die europäische Zulassungsbehörde EMA hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt (<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).

Die in Europa zugelassene Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

Incruse<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

- Während eine Zulassung für COPD des Schweregrads I bis IV ausgesprochen wurde, kommt gemäß der deutschen Empfehlung (NVL) zur Behandlung mit Incruse<sup>®</sup> folgende Patientenpopulation in Frage:
- Patienten mit COPD des Schweregrads II (mittelgradig), III (schwer) und IV (sehr schwer)

Der G-BA bestimmte die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V unter Berücksichtigung nachstehender Kriterien:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Unter Anwendung dieser Kriterien und unter Berücksichtigung der (zwischenzeitlich abgelaufenen) Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9 Januar 2012, bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Umeclidiniumbromid folgendermaßen (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- „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
- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV_1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“

„Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer  $FEV_1 < 50\%$  Soll und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr sind in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits in der Teilpopulation „ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  Soll)“ inkludiert, da diese alle Patientengruppen mit mittelgradigen und darüberhinausgehenden Schweregraden und – in Abgrenzung zu der weiteren Teilpopulation, für die eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde – mit einer Exazerbationshäufigkeit von weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr umfasst.“

Tiotropium ist heute in Deutschland der am häufigsten angewendete Bronchodilatator und gilt als Goldstandard zur Behandlung der COPD bei Patienten ohne gehäufte Exazerbationen.

Aus diesem Grund wurde für die Nutzenbewertung von Incruse® Tiotropium als ZVT gewählt, das vom G-BA für die Behandlung der COPD für Patienten mit einem mittleren Schweregrad oder darüberhinausgehenden Schweregraden und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr als eine mögliche ZVT festgelegt wurde.

Für Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD und  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr wurde keine ZVT gewählt, da für diese Patientengruppe keine ausreichende Zahl an Daten erhoben wurde.

Intervention und ZVT sind im Folgenden tabellarisch dargestellt:

Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie

COPD-Schweregrad	Intervention	ZVT, vom G-BA festgelegt	Davon ausgewählte ZVT
Stufe II – mittelgradig, ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll):	Incruse®	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid

COPD-Schweregrad	Intervention	ZVT, vom G-BA festgelegt	Davon ausgewählte ZVT
<p>Stufe III – schwer (<math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> Soll) und &lt;2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</p> <p>Stufe IV – sehr schwer (<math>FEV_1 &lt; 30\%</math> Soll oder respiratorische Insuffizienz) und &lt;2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</p>	Incruse®	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid
<p>Stufe III – schwer (<math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> Soll) und <math>\geq 2</math> Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</p> <p>Stufe IV – sehr schwer (<math>FEV_1 &lt; 30\%</math> Soll oder respiratorische Insuffizienz) und <math>\geq 2</math> Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</p>	Incruse®	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Kortikosteroide	Keine ZVT ausgewählt, da keine ausreichende Anzahl an Daten erhoben

### Hinweis zu der für das Dossier ausgewählten Studie

Es wurde eine randomisierte klinische Studie identifiziert, die die Vorgaben hinsichtlich der ZVT dahingehend erfüllt, dass ein direkter Vergleich zwischen Incruse® und Tiotropiumbromid vorgenommen wurde. Diese Studie umfasste primär Patienten mit einem COPD-Schweregrad der Stufen II und III (gemäß der Schweregrad-Definition aus der G-BA-Festlegung zur ZVT). Im Rahmen der Studie war, in Anlehnung an die Behandlungsrealität, eine begleitende Gabe von inhalativen Kortikosteroiden bei entsprechender Prüfarzteinschätzung in stabiler Dosierung erlaubt. Um die Dossier-Vorgaben hinsichtlich der ZVT zu erfüllen, basiert die gesamte Nutzenbewertung jedoch auf der Teilpopulation der Patienten, die während der Studie kein ICS erhalten haben und einen COPD-Schweregrad der Stufe II oder einen COPD-Schweregrad der Stufen III-IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss aufweisen (ITT-Non-ICS-Population). Die Daten der Gesamtstudie werden darüber hinaus im Dossier ergänzend dargestellt (ITT-Population) – diese werden allerdings nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Studiendauer war, gemäß dem Protokoll vom 3. April 2014, ursprünglich mit 12 Wochen geplant. Mit dem ersten Amendment vom 22. Mai 2014 wurde dann, vor Einschluss des ersten Patienten am 30. September 2014, eine Verlängerung der Studiendauer für die deutschen Patienten auf 24 Wochen eingeführt, um auch längerfristige Daten für die Nutzenbewertung berücksichtigen zu können. Daher sind die 24-Wochen-Daten der deutschen Studienpatienten, die der ITT-Non-ICS-Population angehören, ebenfalls dargestellt (ITTG-Non-ICS).

Die gewählte Studiendauer entspricht der Guideline der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA). Laut dieser Guideline können Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Studiendauer von 12-24 Wochen gezeigt werden (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2012).

### **Datenquellen**

Zur Bewertung der Fragestellung wurde eine direkt vergleichende Studie, in der Incruse<sup>®</sup> mit Tiotropium verglichen wurde, herangezogen.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3) identifizierten keine weiteren Studien von Relevanz für dieses Dossier.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sollten nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT: Evidenzstufe 1b) und Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen werden. Für Studien Dritter musste ein Studienbericht oder eine Volltext-Publikation vorliegen.

Die für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung heranzuziehenden Studien mussten hinsichtlich Indikation und Patientenpopulation für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein. Es waren daher nur Studien relevant, die Patienten mit COPD eingeschlossen haben.

Für die Bewertung waren Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen (Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität), relevant. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter als Endpunkte aufführen, waren für die Bewertung nicht relevant.

Es wurden nur Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium eingeschlossen. Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 12 Wochen, in die Analyse eingeschlossen.

Anmerkung: Die überwiegende Zahl der randomisierten klinischen Studien im Entwicklungsprogramm von Umeclidinium war Placebo-kontrolliert und konnten deshalb für dieses Nutzendossier nicht herangezogen werden. Ebenso wurden Studien mit einer höheren Dosierung von Umeclidinium ausgeschlossen.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt.

Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden soweit möglich dem Studienbericht und Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E).

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im direkten Vergleich wurde ausschließlich eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigen sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

Die Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die Studiendauer der ausgewählten Studie betrug 12 Wochen, mit einer verlängerten Studiendauer von 24 Wochen für die in Deutschland rekrutierten Patienten. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie ist als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Ergebnisse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stellen sich wie folgt dar:

#### **Mortalität**

In der gesamten Studienpopulation traten nur im Tiotropium-Arm zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang auf. Insgesamt war die Mortalität damit sehr gering. Für das zu bewertende Arzneimittel Umeclidinium konnte für die Mortalität kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur ZVT Tiotropium festgestellt werden.

**Morbidität**

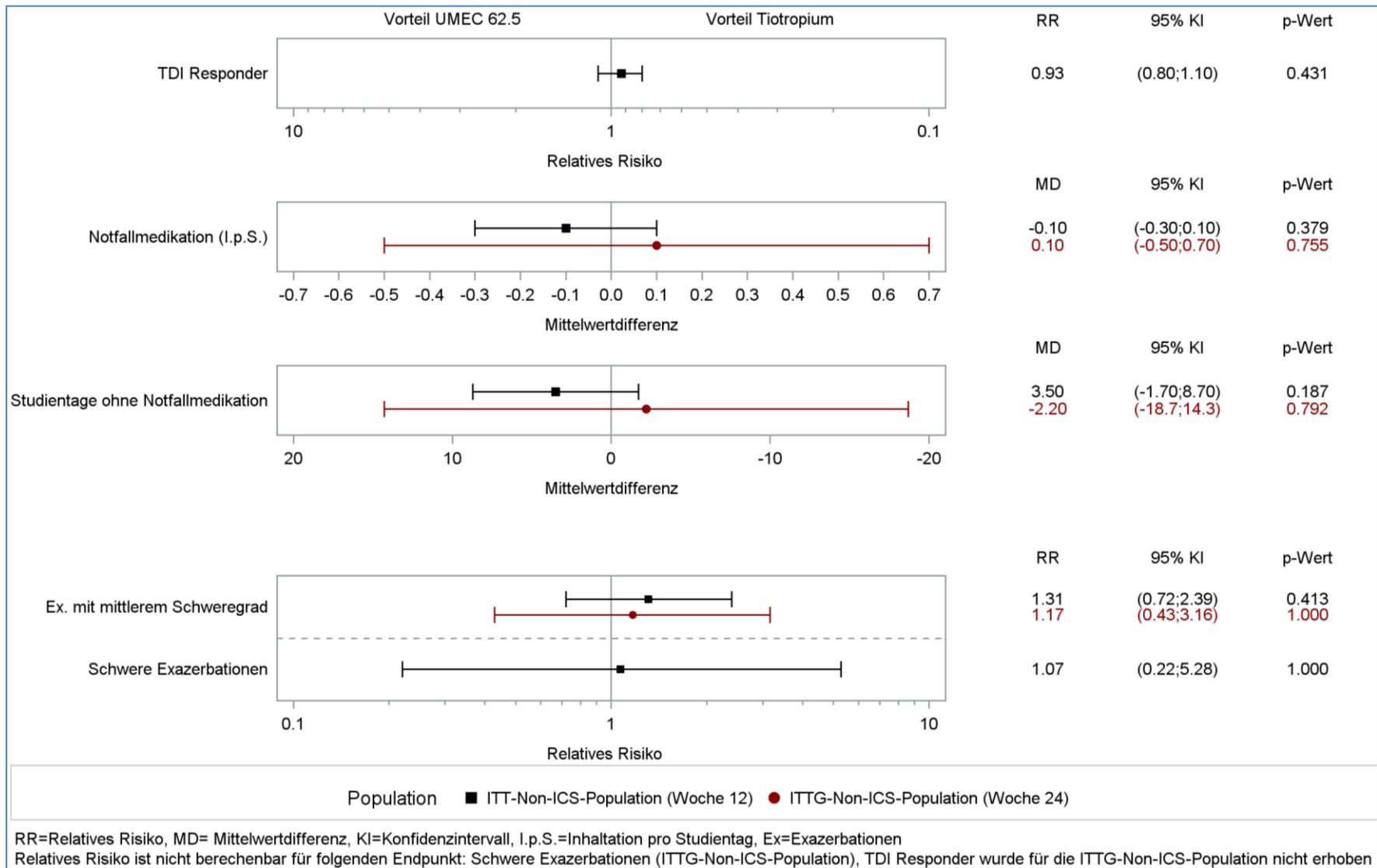


Abbildung 4-1: Ergebnisse Morbidität

### **Transition Dyspnea Index (TDI)**

Der Transition Dyspnea Index (TDI) findet seit 1984 weite Verbreitung, um Veränderungen der Dyspnoe, dem Kardinalsymptom der COPD, gegenüber dem Ausgangswert zu messen. Der TDI gilt als Standardinstrument für die Evaluation der Dyspnoe. Die Auswertung des TDI zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium im Anteil der als „Responder“ bezeichneten Patienten. Umeclidinium zeigte demnach gegenüber Tiotropium bei diesem Morbiditätsendpunkt keinen Unterschied.

### **Notfallmedikation**

- **Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)**

Der Gebrauch von Notfallmedikation durch den Patienten ist ein Indiz dafür, dass der Patient seine Erkrankung nicht als ausreichend kontrolliert empfindet. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium im Gebrauch von Notfallmedikation aufgezeichnet. Umeclidinium zeigt demnach im Gebrauch von Notfallmedikation keinen Unterschied auf gegenüber Tiotropium.

- **Studientage ohne Notfallmedikation**

Die Erfassung von Studientagen ohne Notfallmedikation ist eine alternative Methode, die empfundene Kontrolle der COPD vom Patienten direkt zu erfragen. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

### **COPD Exazerbationen**

In keiner der Studienpopulationen gab es bei den mittelschweren oder bei den schweren Exazerbationen signifikante Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

Für das zu bewertende Arzneimittel Umeclidinium wurden somit bei keinem der als patientenrelevant anerkannten Morbiditätsendpunkte statistisch signifikante Unterschiede zur ZVT Tiotropium festgestellt.

### **Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>)**

Das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>), auch als Einsekundenkapazität bezeichnet, gilt als wichtigster Lungenfunktionsparameter in der Diagnostik sowie als Verlaufs- und Prognoseparameter der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (<sup>4</sup>Gillissen et al. 2009), wird allerdings vom G-BA nicht als patientenrelevanter Parameter für die Nutzenbewertung anerkannt und daher im Folgenden nicht umfassend dargestellt. Das FEV<sub>1</sub>, gemessen nach 12-wöchiger Studiendauer, wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Vergleichsstudie zwischen Umeclidinium und Tiotropium in der PP-Population bestimmt. Um die Untersuchungsergebnisse der Mortalität und der Lebensqualität, die als sekundäre Endpunkte in der Vergleichsstudie zwischen Umeclidinium und Tiotropium untersucht wurden, zum primären Endpunkt in Bezug setzen zu können, werden die Ergebnisse des

FEV<sub>1</sub> im Folgenden dargestellt: Für FEV<sub>1</sub> war die Verbesserung unter UMEC ausgeprägter als die unter Tiotropium, mit einer mittleren Veränderung zu Baseline von 154 ml (UMEC) im Vergleich zu 95 ml (Tiotropium). Der Unterschied zwischen den mittleren Veränderungen betrug 59 ml (95% KI: 29; 88). Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (29 ml) war größer als die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -50 ml und lag oberhalb von 0 ml. Somit konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von UMEC zu Tiotropium ( $p < 0,001$ ) für den primären Endpunkt der Vergleichsstudie gezeigt werden. Auch in der ITT-Population konnte mit einem Unterschied von 53 ml (95% KI: 25, 81) eine statistisch signifikante Überlegenheit von UMEC im Vergleich zu Tiotropium gezeigt werden.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den weit verbreiteten, validierten Instrumenten SGRQ (St. George’s Respiratory Questionnaire) und CAT (COPD Assessment Test) gemessen.

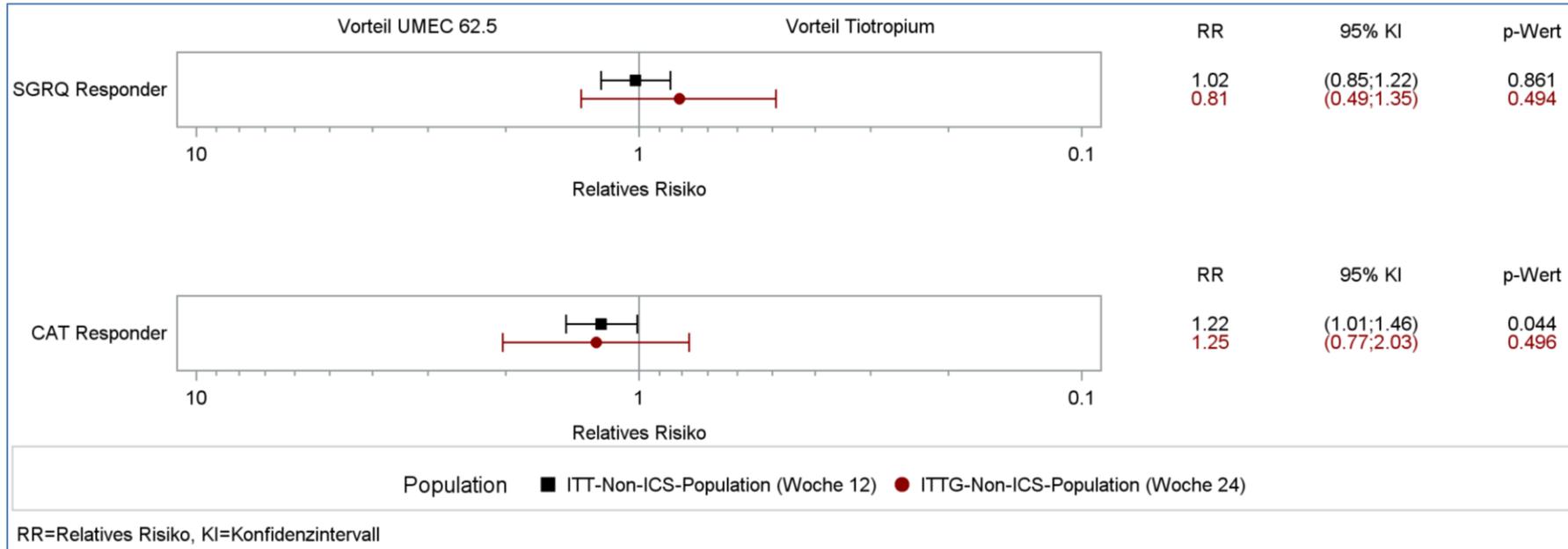


Abbildung 4-2: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität

**SGRQ**

Der SGRQ-Fragebogen ist für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei COPD-Patienten validiert. Als Kriterium für die Responderanalyse wurde der klinisch relevante Unterschied (MCID  $\geq 4$ ) (<sup>5</sup>Jones et al. 2014) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert.

Bei der Responderanalyse gab es bei keiner der Studienpopulationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

**CAT**

The COPD Assessment Test (CAT) erlaubt eine einfache und zuverlässige Beurteilung des Gesundheitsstatus bei Patienten mit COPD und erlaubt eine Verlaufsbeobachtung individueller Patienten. Der Test besteht aus acht Fragen, die Antworten sind jeweils semantisch auf einer sechs-stufigen Skala formatiert. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt (<sup>6</sup>Jones et al. 2009). CAT Responder wurden definiert durch eine Verbesserung des CAT Scores von 2 Einheiten im Vergleich zum Ausgangswert in Studienwoche 12 (ITT-Population und ITT-Non-ICS-Population) bzw. in Studienwoche 24 (deutsche Patienten, ITTG-Non-ICS-Population).

In der ITT-Non-ICS-Population zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von UMEC ( $p=0,044$ , RR: 1,22 95% KI: 1,01; 1,46). Auch in der kleineren ITTG-Non-ICS-Population setzte sich der positive Effekt über 24 Wochen fort (RR: 1,25 95% KI: 0,77; 2,03). Der beobachtete Unterschied war allerdings aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant ( $p=0,496$ ).

**Unerwünschte Ereignisse**

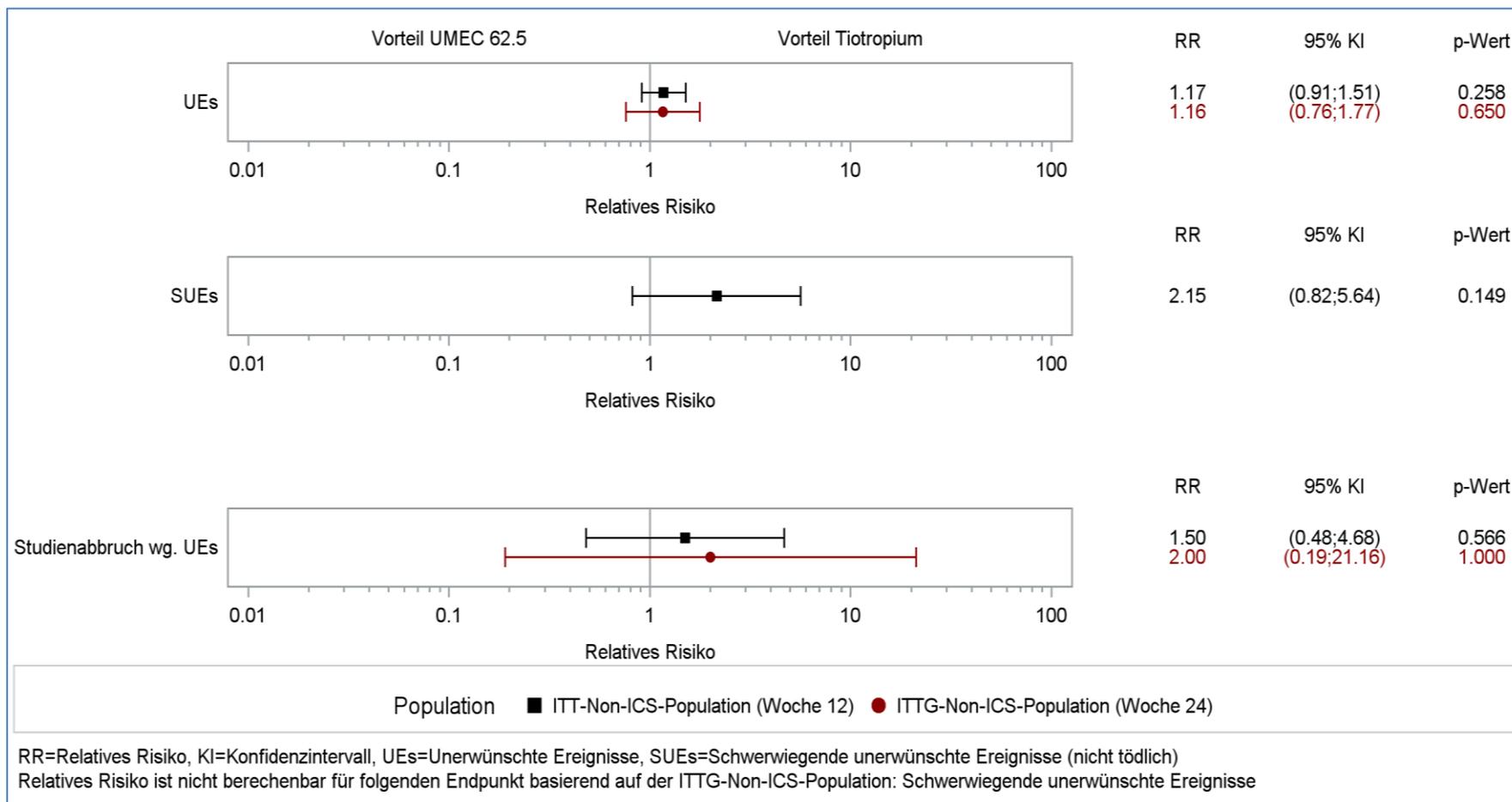


Abbildung 4-3: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse

Bei unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) und zum Studienabbruch führenden unerwünschten Ereignissen gab es in keiner der analysierten Studienpopulationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen

Umeclidinium und Tiotropium. Gleiches gilt für sämtliche analysierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse einschließlich Pneumonien und anderen Infektionen der Atemwege.

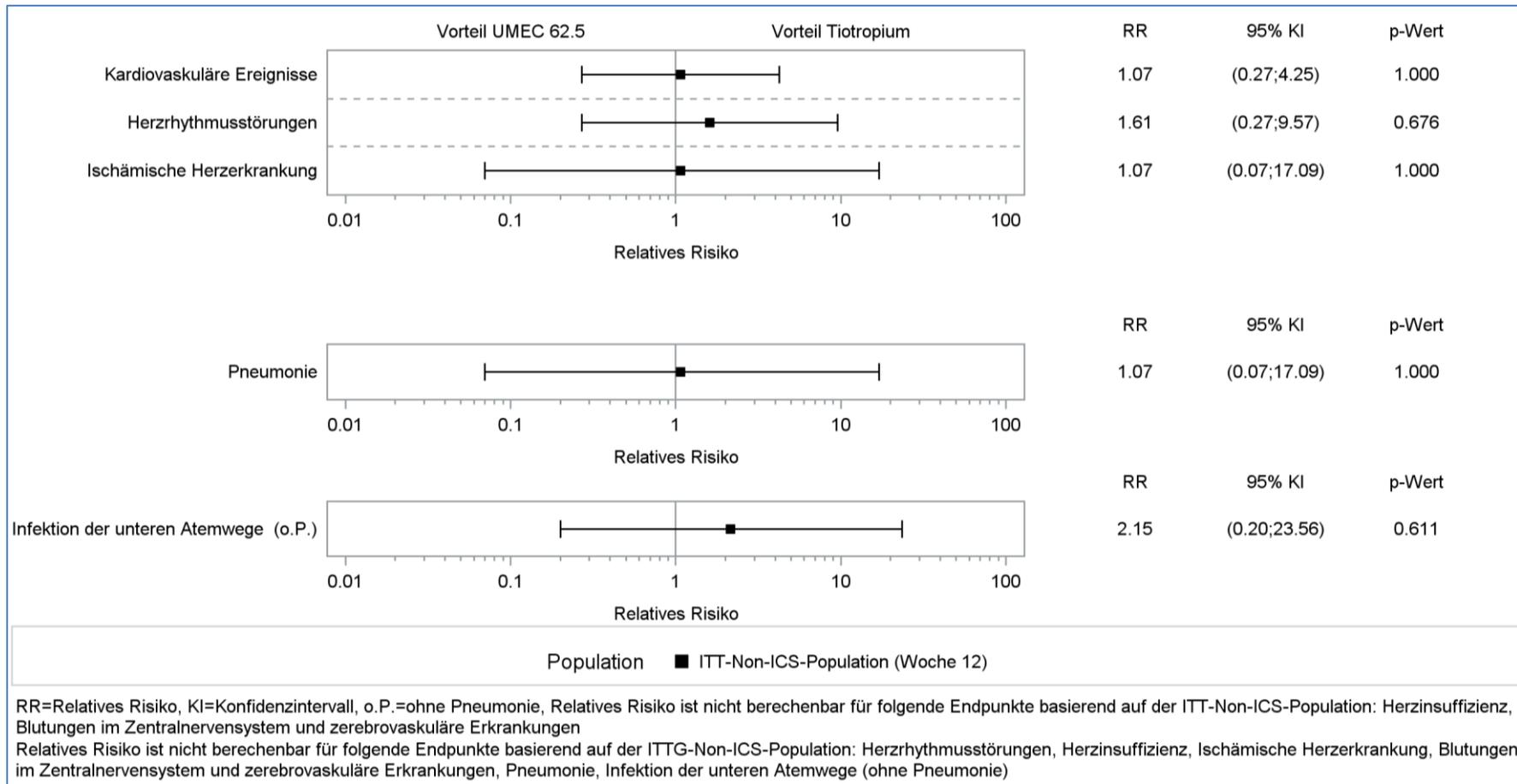


Abbildung 4-4: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

### **Subgruppenanalysen**

Von den insgesamt 40 durchgeführten Interaktionstests in der ITT-Non-ICS-Population resultierten 2 Tests in einem p-Wert  $<0,05$ . Dies entspricht einem Anteil von 5% der Interaktionstests. Unter Berücksichtigung der multiplen Testproblematik ist keine auffällige Häufung von statistisch signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ) festzustellen, die über die statistische Erwartung hinausgeht. Darüber hinaus ist keine Häufung auf bestimmte Endpunkte bzw. Subgruppen festzustellen.

Aus den durchgeführten Interaktionstests konnte somit kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht, Region, Krankheitsschwere (GOLD-Kriterien) auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in der ITT-Non-ICS-Population abgeleitet werden.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Im vorliegenden Dossier wurde Incruse<sup>®</sup> (bestehend aus der Substanz Umeclidinium) im Ellipta<sup>®</sup> Inhalationsgerät mit Tiotropium im Inhalationsgerät HandiHaler<sup>®</sup> verglichen.

Tiotropium ist heute in Deutschland der am häufigsten angewendete Bronchodilatator und gilt als Goldstandard zur Behandlung der COPD bei Patienten ohne gehäufte Exazerbationen.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte anhand einer randomisierten, doppelblinden Studie, die Incruse<sup>®</sup> mit Tiotropium verglich.

Es zeigte sich in der gemäß Studienprotokoll maßgeblichen Per Protokoll-Population bei dem primären Endpunkt dieser Studie, dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>), eine statistisch signifikante Überlegenheit von Incruse<sup>®</sup> gegenüber Tiotropium. Auch in der ITT-Population war Incruse<sup>®</sup> im Vergleich zu Tiotropium statistisch signifikant überlegen. Der Endpunkt FEV<sub>1</sub> wird jedoch vom G-BA nicht als patientenrelevant betrachtet.

Um die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erfüllen, basiert die Nutzenbewertung auf einer Teilpopulation der Patienten, die während der Studie kein ICS erhalten haben und einen COPD-Schweregrad der Stufe II oder einen COPD-Schweregrad der Stufen III-IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss aufwiesen (ITT-Non-ICS-Population).

Bei der Mortalität, den weiteren Morbiditätsendpunkten, bei den Endpunkten zu den unerwünschten Ereignissen, sowie beim Lebensqualitäts-Endpunkt SGRQ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Incruse<sup>®</sup> und Tiotropium.

Bei einem der beiden Endpunkte zur Lebensqualität, dem COPD Assessment Test (CAT), zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Incruse<sup>®</sup>. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Incruse<sup>®</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium.

Für Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen im Vorjahr ist der Zusatznutzen nicht beurteilbar, da hierfür keine/kaum Studiendaten erhoben wurden (siehe Tabelle 4-14).

Für Patienten mit COPD der Stufe I wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt. Vom G-BA wurde für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Zudem ist Incruse® für die Erhaltungstherapie zugelassen, die gemäß NVL bei Patienten der Stufe I nicht vorgesehen ist.

Es folgt eine tabellarische Darstellung der beobachteten Effektschätzer und dem daraus abgeleiteten Zusatznutzen, separat für jeden betrachteten Endpunkt.

Tabelle 4-2: UMEC 62,5 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer <sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
<b>Mortalität</b>				
Tödliches UE	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,500	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
<b>Morbidität</b>				
TDI Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 0,93 (0,80; 1,10)	0,431	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NE	NE	-	-
<b>Notfallmedikation</b>				
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	<u>ITT-Non-ICS-Population (MD):</u> -0,1 (-0,3; 0,1)	0,379	-	-

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussage-sicherheit</b>
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (MD):</u> 0,1 (-0,5; 0,7)	0,755	-	-
Studientage ohne Notfallmedikation	<u>ITT-Non-ICS-Population (MD):</u> 3,5 (-1,7; 8,7)	0,187	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (MD):</u> -2,2 (-18,7; 14,3)	0,792	-	-
<b>COPD Exazerbationen</b>				
Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,31 (0,72; 2,39)	0,413	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,17 (0,43; 3,16)	1,000	-	-
Schwere Exazerbationen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,22; 5,28)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,494	-	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
SGRQ Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,02 (0,85; 1,22)	0,861	-	-

Endpunkt	Effektschätzer <sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 0,81 (0,49; 1,35)	0,494	-	-
CAT Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,22 (1,01; 1,46)	0,044	gering	Hinweis
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,25 (0,77; 2,03)	0,496	-	-
	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Unerwünschte Ereignisse	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,17 (0,91; 1,51)	0,258	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,16 (0,76; 1,77)	0,650	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,15 (0,82; 5,64)	0,149	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,115	-	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,50 (0,48; 4,68)	0,566	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,00 (0,19; 21,16)	1,000	-	-

Endpunkt	Effektschätzer <sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Kardiovaskuläre Ereignisse	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,27; 4,25)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
Herzrhythmusstörungen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,61 (0,27; 9,57)	0,676	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Herzinsuffizienz	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
Ischämische Herzerkrankung	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,07; 17,09)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussage-sicherheit</b>
Erkrankungen	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Pneumonie	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,07; 17,09)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,15 (0,20; 23,56)	0,611	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,494	-	-
<p><sup>1</sup> RR=Relatives Risiko (bei den Endpunkten zu Exazerbationen, unerwünschten Ereignissen zeigen Werte &lt;1 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an; bei den Endpunkten zu TDI Respondern und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen Werte &gt;1 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an), MD=Mittelwertdifferenz (beim Endpunkt „Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) zeigen Werte &lt;0 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an, während beim Endpunkt „Studientage ohne Notfallmedikation“ Werte &gt;0 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> anzeigen, OR=Odds Ratio (Werte &gt;1 zeigen einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an)</p> <p>NBB=nicht berechenbar, NE=nicht erhoben</p>				

## 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.*

#### **Fragestellung:**

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Incruse<sup>®</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropiumbromid dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von Incruse<sup>®</sup> zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD wurde in großen Placebo- und aktiv-kontrollierten Studien geprüft; die europäische Zulassungsbehörde EMA hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt (<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).

#### **Patientenpopulation (entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet):**

Die in Europa zugelassene Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

Incruse<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

Während eine Zulassung für COPD der Stufen I bis IV ausgesprochen wurde, kommt gemäß der deutschen Empfehlung (NVL) zur bronchialerweiternden Therapie, z.B. mit Incruse<sup>®</sup>, folgende Patientenpopulation in Frage:

Patienten mit COPD der Stufe II (mittelgradig), III (schwer) und IV (sehr schwer)

**Intervention:**

Incruse<sup>®</sup> (Umeclidinium 62,5 Mikrogramm)

**Vergleichstherapie:**

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen einer Beratung mit dem G-BA am 08. Mai 2014 erörtert und mit der finalen Niederschrift vom 28. Mai 2014 für das Anwendungsgebiet festgelegt (siehe auch Tabelle 4-1):

Hierfür hatte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung nachstehender Kriterien entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wie folgt bestimmt:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Unter Anwendung vorstehender Kriterien und unter Berücksichtigung der abgelaufenen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.0, Januar 2012, bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Umeclidiniumbromid folgendermaßen (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- *„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*
- *Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV_1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“*

*„Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer  $FEV_1 < 50\%$  Soll und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr sind in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits in der Teilpopulation „ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  Soll)“ inkludiert, da diese alle Patientengruppen mit mittelgradigen und darüberhinausgehenden Schweregraden und – in Abgrenzung zu der weiteren Teilpopulation,*

*für die eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde – mit einer Exazerbationshäufigkeit von weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr umfasst.“*

Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie

COPD-Schweregrad	Intervention	ZVT, vom G-BA festgelegt	Davon ausgewählte ZVT
Stufe II – mittelgradig, ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll):	Incruse®	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid
Stufe III – schwer ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) und <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss  Stufe IV – sehr schwer ( $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Incruse®	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid
Stufe III – schwer ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) und $\geq 2$ Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss  Stufe IV – sehr schwer ( $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und $\geq 2$ Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Incruse®	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Kortikosteroide	Keine ZVT ausgewählt, da keine ausreichende Anzahl an Daten erhoben

### Hinweis zur Begleitmedikation in der im Dossier ausgewählten Studie

Ein kurzwirksamer Bronchodilatator, i.e. Notfallmedikation, wurde in allen Studien zusätzlich zur Erhaltungstherapie (sowohl bei der Intervention mit Incruse® als auch bei der ZVT mit Tiotropium) in unbegrenzter Menge als Begleitmedikation ermöglicht. Dieses Vorgehen entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien, die kurzwirksame Bronchodilatoren zusätzlich zur Erhaltungstherapie ausdrücklich empfehlen. Die Menge der verwendeten Notfallmedikation wird dabei täglich dokumentiert und in den Studien berichtet.

Die Gabe eines inhalativen Kortikosteroids (ICS) als Begleitmedikation wurde den leitlinienbasierten Behandlungsstandards angepasst.

Gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien zur COPD-Therapie wird eine Dauertherapie mit ICS bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD und häufigen

Exazerbationen empfohlen, die mit langwirksamen Bronchodilatoren nicht ausreichend behandelt werden können (<sup>7</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015). Über die Länge der Dauertherapie gibt es keine Empfehlungen. Klinisch ist es schwer zu entscheiden, ob nach einer gewissen Dauer die Therapie mit ICS wieder beendet werden kann. Zum einen besteht die Gefahr, bei Absetzen von ICS erneut Exazerbationen zu provozieren. Zum anderen ist ein sogenanntes Asthma-COPD-Overlap Syndrom, bei dem eine unbefristete Dauertherapie mit ICS indiziert ist, nicht einfach zu belegen und noch schwieriger auszuschließen. Die derzeitige Evidenzlage schließt ein Beibehalten von ICS auch ohne aktuelle Exazerbationshistorie deshalb nicht ausdrücklich aus. Aus Leitliniensicht besteht hier ein Evidenzvakuum. Die Frage, ob und wann das ICS abgesetzt werden soll, ist somit eine individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes bei medizinischer Kenntnis des Einzelfalls. Die Behandlungsrealität in Deutschland spiegelt diese Sichtweise ebenfalls wieder: Viele Patienten erhalten auch in Abwesenheit einer gehäuften Exazerbationshistorie im vorangegangenen Jahr trotzdem weiterhin ICS.

Dies wurde von GSK im Studienprotokoll berücksichtigt. Die Gabe von ICS war nicht Teil der Studienbehandlung, konnte jedoch bei entsprechender Prüfarzteinschätzung in einer Dosierung von maximal 1000 mcg Fluticasonpropionat oder Äquivalent als Begleitmedikation verordnet werden. Ab einem Zeitpunkt von 30 Tagen vor dem ersten Studienbesuch war für die gesamte Studiendauer ein Beginn oder ein Absetzen von ICS nicht erlaubt, um eine Beeinflussung von Studienendpunkten durch ICS auszuschließen.

Somit sind in der ITT-Population der Studie Patienten enthalten, die eine Dauertherapie von ICS in stabiler Dosierung erhielten. Um die Vorgaben des G-BA hinsichtlich der ZVT zu erfüllen, basiert die gesamte Nutzenbewertung jedoch auf der Teilpopulation der Patienten, die während der Studie kein ICS erhalten haben und einen COPD-Schweregrad der Stufe II oder einen COPD-Schweregrad der Stufen III-IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss aufweisen (ITT-Non-ICS-Population).

Patienten mit einem COPD-Schweregrad der Stufen III-IV und mindestens 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss, die gemäß ZVT zusätzlich mit ICS behandelt werden sollten, wurden nur in sehr geringer Zahl in die Studie eingeschlossen. In der ITT-Population sind insgesamt nur 30 (2,9%) Patienten enthalten die dieses Kriterium erfüllen und auch mit ICS behandelt wurden (siehe Tabelle 4-14). In der Teilpopulation der deutschen Studienpatienten, für die auch 24-Wochen-Daten erhoben wurden, ist nur noch ein Patient der diesen Kriterien genügt, enthalten (<sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 1.2). Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wird auf eine Untersuchung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation verzichtet.

### **Endpunkte:**

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK als patientenrelevant zu betrachten:

<b>Endpunkt</b>	<b>Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt</b>
<b>Mortalität</b>	
Tödliche unerwünschte Ereignisse	ja
<b>Morbidität</b>	
TDI Responder	ja
Notfallmedikation	ja
COPD Exazerbation	ja
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
SGRQ Responder	ja
CAT Responder	ja
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	ja

**Studientypen:**

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs)

**Studiendauer:**

Studien mit einer Studiendauer von mindestens 12 Wochen.

**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.*

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien - RCT

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	<p><b>Patientenpopulation:</b> Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Incruse<sup>®</sup> in Frage kommende Patientenpopulation)</p> <p>Die zugelassene Indikation lautet: Incruse<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Incruse<sup>®</sup></p>
E2	<p><b>Intervention:</b> Umeclidinium 62,5 Mikrogramm</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Dosierung des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p><b>Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Ab einem mittleren Schweregrad (<math>50\% \leq FEV_1 &lt; 80\%</math> Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</li> <li>• Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (<math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> Soll bzw. <math>FEV_1 &lt; 30\%</math> Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“</li> </ul> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung ist die vom G-BA bestimmte Zweckmäßige Vergleichstherapie (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).</p>

<b>Einschlusskriterien</b>	
E4	<p><b>Endpunkte:</b> Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul> <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p><b>Studientyp:</b> Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</p> <p>Begründung: ‚Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet‘ (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).</p>
E6	<p><b>Studiendauer:</b> Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen</p> <p>Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel die gesundheitsbezogene Lebensqualität, lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen verlässlich dokumentieren. Nach den Guidelines der EMA ist für Bronchodilatoren eine Studiendauer von 6-12 Wochen akzeptabel (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2012).</p>
E7	<p>Vollpublikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar</p> <p>Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat

Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E7 nicht erfüllten.

### 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.*

Für die Substanz Umeclidiniumbromid (einschließlich Synonyme) wurde am 12.08.2015 eine Literaturrecherche beim Host DIMDI (Classic Search) in folgenden Datenbanken durchgeführt: Cochrane Central Register of Controlled Trials (gesamte Datenbank), Medline (Zeitsegment ME60), sowie Embase (Zeitsegment EM74/Embase Alert). Die Suche nutze sowohl Schlagworte als auch Freitextbegriffe und erstreckte sich über alle suchbare Felder.

Die Suche wurde nicht weiter eingeschränkt. In allen drei Datenbanken wurden Duplikate mithilfe der vom Host DIMDI zur Verfügung gestellten Funktion zur Duplikateliminierung entfernt.

Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 02.11.2015. Bei der Aktualisierung wurde in den Datenbanken Medline und Embase/Embase Alert die Suche jeweils mithilfe des Release Date auf diesen Zeitraum eingeschränkt. Da die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nicht kontinuierlich aktualisiert wird, war diese Einschränkung dort nicht möglich; die Recherche erfolgte in der gesamten Datenbank, neue Zitate wurden mithilfe der Dokumentnummer manuell identifiziert. Die Anzahl der manuell identifizierten neuen Zitate ist in Anhang 4-A angegeben; nur diese Anzahl ging in das Flussdiagramm in Abschnitt 4.3.1.1.2 ein.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A dargestellt, jeweils für den Zeitraum bis 12.08.2015 und vom 12.08.2015 bis 02.11.2015.

Im Verzeichnis Anhang-4-A1 sind folgende RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abzulegen:

- M4A\_Medline\_Anhang\_4-A1\_08-2015.ris  
(In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2015 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A\_Medline\_Anhang\_4-A1\_11-2015  
(In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Aktualisierung am 02.11.2015 in der Datenbank Medline neu dazugekommen sind.)
- M4A\_Embase\_Anhang\_4-A1\_08-2015  
(In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2015 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)
- M4A\_Embase\_Anhang\_4-A1\_11-2015  
(In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Aktualisierung am 02.11.2015 in der Datenbank Embase neu dazugekommen sind.)
- M4A\_Cochrane\_Anhang\_4-A1\_08-2015  
(In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2015 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A\_Cochrane\_Anhang\_4-A1\_11-2015  
(In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02.11.2015 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A\_Cochrane\_Anhang\_4-A1\_11-2015\_neu  
(In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die im Vergleich zur Suche am 12.08.2015 in der Datenbank Cochrane neu dazugekommen sind.)

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmer 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.*

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Umeclidinium in folgenden Studienregistern durchgeführt

- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)
- GSK Studienregister (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

Es wurde jeweils nach „Umeclidinium“ und Synonymen gesucht. Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

Da in dem GSK-eigenen Studienregister die Suchmöglichkeiten eingeschränkt sind, musste hier die Recherche in mehrere Suchschritte unterteilt werden. Die Treffer der verschiedenen Suchschritte überschneiden sich hier teilweise. Deshalb wird am Ende der Suche für dieses Studienregister die Anzahl der gefundenen Unikate angegeben.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in 2791 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 4. November 2015.

#### **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 über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 oben beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### **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 Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potentiell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

#### **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E unten dargestellt.

#### **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)*

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

### **Patientencharakteristika**

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie werden folgende Baseline-Patientencharakteristika im Dossier dargestellt:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre;  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterien) (Stufe I – II; Stufe III – IV)
- COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening (0; 1;  $\geq 2$ )
- Kombination aus: Begleitmedikation - ICS zur Baseline (ICS; Non-ICS), Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterium) und COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening ( $< 2$ ;  $\geq 2$ )

Darüber hinaus enthält der Studienbericht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie weitere Daten zu Baseline-Charakteristika.

### **Endpunkte**

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

<b>Endpunkt</b>	<b>Details</b>
<b>Mortalität</b>	
Tödliche unerwünschte Ereignisse	Häufigkeit
<b>Morbidität</b>	
TDI Responder	Responderrate
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	Modell für wiederholte Messungen
Studientage ohne Notfallmedikation	Modell für wiederholte Messungen
COPD Exazerbationen	Häufigkeiten
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	

Endpunkt	Details
SGRQ Responder	Responderrate
CAT Responder	Responderrate
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeiten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	Häufigkeiten
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Häufigkeiten
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Häufigkeiten

### Mortalität

Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert (<sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015):

- Anzahl an Todesfällen zwischen der ersten Einnahme von Studienmedikation und dem Ende der Follow-Up Phase

Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

### Morbidität

#### Transition Dyspnea Index (TDI)

Der TDI wird in der Regel in Kombination mit dem Baseline Dyspnoe Index, BDI angewendet und ist ein multilingual validierter Fragebogen für COPD-Patienten zur direkten Messung der Änderung der Dyspnoe-Symptome gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn (<sup>10</sup>Mahler, Witek Jr 2005), wobei Dyspnoe als Kardinalsymptom der COPD eine Operationalisierung für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität ist. Der Fragebogen wird vom Interviewer erhoben und erfragt rückblickend die Symptome des Patienten über einen Zeitraum von 2 Wochen. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score bezeichnet. Der TDI stellt eine validierte Methode dar, um das COPD-Hauptsymptom Dyspnoe zu messen und wurde sowohl von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als auch vom IQWiG als geeignet anerkannt (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2012; <sup>11</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012). Die Wahl des BDI/TDI als validiertes Mittel zur

Bestimmung der Dyspnoe wurde GSK ebenfalls im Rahmen eines Scientific Advice mit dem CHMP bestätigt (siehe Frage 7) (<sup>12</sup>European Medicines Agency (EMA) 2010).

Als klinisch signifikanter, vom Patienten erfahrbarer Unterschied („minimal clinically important difference“, MCID) gilt beim TDI eine Veränderung  $>1$  des Focal Scores gegenüber dem patientenindividuellen Ausgangswert (BDI) als relevant (<sup>10</sup>Mahler, Witek Jr 2005; <sup>5</sup>Jones et al. 2014). Deshalb ist es möglich, Responderanalysen mit dem Schwellenwert einer Veränderung um  $>1$  des Focal Scores durchzuführen. Dies wurde auch vom IQWiG bei seiner Evaluation des Dossiers zur Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol so angewendet (<sup>13</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014). Für die Auswertung der TDI Responder wurde der späteste mögliche Studienzeitpunkt, Visite 6 an Woche 12, herangezogen.

Für diesen Endpunkt wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie eine einheitliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

## Notfallmedikation

In der deutschen NVL, in internationalen Leitlinien wie auch gemäß des Studienprotokolls der eingereichten randomisierten, kontrollierten Studie erhält jeder COPD-Patient ein Notfallspray mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator (z.B. Salbutamol), das vom COPD-Patienten selbstständig angewendet wird, sobald er/sie eine deutliche Beeinträchtigung im Alltagsleben bemerkt. Der Gebrauch von Notfallmedikation wird vom Studiendesign in keiner Weise reglementiert. Der Patient trägt dieses Notfallspray stets bei sich und entscheidet selbst über Zeitpunkt und Menge der Medikamentengabe. Der Gebrauch der Notfallmedikation kann damit gleichsam „patient reported“ als direkter Spiegel der aktuellen Symptomatik dienen, indem er anzeigt, wann der Patient sich nach seinem subjektiven Befinden mit der Dauertherapie nicht ausreichend behandelt fühlt. Der Verbrauch von Notfallmedikation bei COPD wird als Maß für die Symptombelastung angesehen, unter der ein Patient leidet (<sup>14</sup>Leidy, Wyrwich 2005). Die Anwendung der Notfallmedikation reflektiert die Symptome und sollte deshalb als relevanter klinischer Endpunkt angesehen werden (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2012), da es auf der Hand liegt, eine Symptomatik, die den Patienten zu einem Notfallspray greifen lässt, als patientenrelevant zu bezeichnen.

Die Erfassung und Auswertung des Gebrauchs der Notfallmedikation ergänzt darüber hinaus validierte Fragebögen wie z.B. den oben zitierten TDI. Der TDI hat eine Recall-Zeit von 2 Wochen (<sup>15</sup>Mahler et al. 1984). Er wird im Studiendesign bei RCTs üblicherweise jedoch bei Studienvisiten im Abstand von 4-6 Wochen erhoben. Damit wird ein beträchtlicher Teil der Studiendauer mit diesen Fragebögen praktisch nicht erfasst. Möglicherweise stellt die ergänzende Darstellung der Anwendung von kurzwirksamer Notfallmedikation anhand von täglich auszufüllenden

Patiententagebüchern zumindest eine sinnvolle, weil kontinuierliche Ergänzung der Patienten-bezogenen Symptomatik dar.

In der COPD hat der G-BA Notfallmedikation in der Vergangenheit unter den Patienten-relevanten Punkten diskutiert, diesen jedoch als Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik gewertet, für den eine Validierung vorgelegt werden müsste (<sup>16</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Bei der Auswertung des Endpunktes Studientage ohne Notfallmedikation werden Tage, an denen gar keine Notfallmedikation verwendet wurde, von solchen unterschieden, an denen eine beliebige Menge an Notfallmedikation inhaliert wurde. Dieser Auswertung zu Grunde lag das Ziel, „symptomarme Tage“ ergänzend so darzustellen, wie sie unmittelbar durch den Patienten in der jeweiligen Situation bewertet werden, um nicht ausschließlich auf retrospektive Erfassungen mittels Fragebögen angewiesen zu sein. Die Notfallmedikation kann auf zwei unterschiedliche Weisen dargestellt werden:

- Zum einen kann die **Anzahl der verwendeten Inhalationen** dargestellt werden. Dies erfolgt in der Auswertung „Inhalationen pro Studientag“,
- Zum anderen kann die **Anzahl der Tage an denen gar keine Notfallmedikation angewendet wurde** gemessen werden („Studientage ohne Notfallmedikation“).

Somit stellen folgenden Endpunkte eine Operationalisierung der Notfallmedikation dar:

- **Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)**
- **Studientage ohne Notfallmedikation**

Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die verlängerte 24-wöchige Studienphase einer Teilpopulation getrennt durchgeführt.

Für den Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie eine einheitliche Operationalisierung verwendet. Im Rahmen der Studie wurde Salmeterol (das auch als Albuterol bezeichnet wurde) als Notfallmedikation eingesetzt. Im weiteren Verlauf dieses Dokumentes wird zur Vereinfachung nur die Bezeichnung „Salmeterol“ verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung dieses Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben.

Für den Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie ebenfalls eine einheitliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung dieses Endpunktes sind in Kapitel 4.3.1.3.1.3.2 beschrieben.

Im Unterschied zu validierten Fragebögen (TDI, SGRQ), bei denen der MCID definiert werden musste, gibt es für die direkt erfahrbaren Endpunkte wie Exazerbationen und die

Anwendung von Notfallmedikation durch den Patienten keine Festlegung auf einen MCID (<sup>5</sup>Jones et al. 2014).

### **COPD Exazerbationen**

Eine COPD Exazerbation ist eine akute Verschlechterung des Krankheitszustandes, die über die sonst übliche Variabilität der Symptomatik hinaus geht (<sup>7</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015). Die Kriterien einer Exazerbation sind bislang unscharf formuliert und werden in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert, was die Vergleichbarkeit von Daten wiederum erheblich erschwert (<sup>5</sup>Jones et al. 2014; <sup>17</sup>Cazzola et al. 2008).

Orientierend können Exazerbationen in 3 Gruppen eingeteilt werden: Die milde Exazerbation kann mit der üblichen Medikation erfolgreich behandelt werden, die moderate Exazerbation erfordert die Therapieumstellung auf Antibiotika und/oder orale Steroide, während die schwere Exazerbation eine stationäre Aufnahme erfordert. Unabhängig davon wird jede letale Exazerbation als schwer charakterisiert (M4A\_15\_EMA\_2012). Ein Auftreten von gehäuften Exazerbationen ist ein prognostisch schlechtes Kriterium bei der COPD (vergl. Modul 3.1). Der G-BA hat Exazerbationen als patientenrelevanten Endpunkt für Morbidität gewertet (<sup>16</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). In seiner Beurteilung zu Aclidinium hat das IQWiG - in Anlehnung an die gängige wissenschaftliche Meinung - eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr gefordert, um überhaupt eine belastbare Aussage zur Exazerbationsprophylaxe machen zu können (<sup>18</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012). In der erneuten Nutzenbewertung zu Aclidiniumbromid hat das IQWiG allerdings Exazerbationsendpunkte auch bei 24-wöchigen Studien bei der Bewertung berücksichtigt (<sup>19</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016).

In den vorliegenden Studien wurde eine COPD Exazerbation definiert als: Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika, eines Notaufnahmebesuchs oder Krankenhausaufenthalts. Der Schweregrad einer COPD Exazerbation wurde als moderat angesehen, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (auch intramuskuläre Depot-Kortikosteroide) oder Antibiotika oder beidem nötig war. Um eine schwere COPD Exazerbation handelte es sich, wenn eine Hospitalisierung >24 Stunden erfolgte. Eine Erhöhung der ICS-Dosis wurde nicht als Exazerbation gewertet.

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation
- Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation

Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die verlängerte 24-wöchige Studienphase einer Teilpopulation getrennt durchgeführt. Auf die Berechnung

einer jährlichen Exazerbationsrate wurde aufgrund der Dauer der Studie von 12 - 24 Wochen verzichtet.

Ab wann eine Änderung der Exazerbationshäufigkeit, im Sinne eines MCIDs, als klinisch relevant anzusehen ist, ist bis dato ebenfalls nicht festgelegt (vergl. Abschnitt „Notfallmedikation“) (<sup>5</sup>Jones et al. 2014).

Für diesen Endpunkt wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie eine einheitliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.6 beschrieben.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ebenfalls ein vom G-BA benannter patientenrelevanter Endpunkt (<sup>16</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

### **SGRQ**

Der St. George`s Respiratory Quality of Life questionnaire (SGRQ) wird als Operationalisierung des Endpunktes gesundheitspezifische Lebensqualität zur Anwendung in klinischen Studien von der EMA empfohlen (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2012). Der G-BA hat den SGRQ bei der Nutzenbewertung von Umeclidinium-Vilanterol als patientenrelevant anerkannt (<sup>16</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Der St. George`s Respiratory Quality of Life questionnaire (SGRQ) wurde von Jones et al. entwickelt (<sup>20</sup>Jones et al. 1992). Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser 3 Skalen wird ein gewichteter Gesamtwert (Total Score) ermittelt. Höhere Werte des Gesamtwertes zeigen eine höhere Beeinträchtigung an. Der SGRQ misst dabei drei Subkategorien: 1) COPD-Symptome und deren Häufigkeit sowie Schwere, 2) Aktivitäten im Alltag, die die Atemnot verstärken oder die aufgrund von Atemnot weniger gut ausgeführt werden können, sowie 3) Auswirkungen der Erkrankung in Bezug zum sozialen, funktionalen und psychologischen Umfeld des Patienten.

Neben der statistischen Signifikanz ist es auch beim SGRQ möglich eine Schwelle für klinische Relevanz zu benennen. Sie wird angenommen, sobald sich der Gesamtwert im SGRQ gegenüber dem individuellen Ausgangswert um  $\geq 4$  Punkte verbessert (<sup>5</sup>Jones et al. 2014).

Für die Analyse wird deshalb die Anzahl von SGRQ Respondern verwendet. Patienten gelten als SGRQ Responder, wenn die Verringerung des SGRQ Gesamtwertes zwischen

dem für die Auswertung relevanten Studienzeitpunkt und dem Baselinewert mindestens 4 Punkte beträgt, da dies als kleinste klinisch relevante Änderung angesehen wird, d.h. ab einem Abfall von 4 Punkten ist von einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus auszugehen.

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion des Gesamtwertes von  $\geq 4$  Punkten

Für die Auswertung der SGRQ Responder wurden die spätesten der möglichen Studienzeitpunkte, Visite 6 an Woche 12 für die 12-wöchige Studienphase und Visite 10 an Woche 24 für die für eine Teilpopulation verlängerte 24-wöchige Studienphase, herangezogen.

Für diesen Endpunkt wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie eine einheitliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

## CAT

Der COPD Assessment Test (CAT) wird als Operationalisierung des Endpunktes gesundheitspezifische Lebensqualität zur Anwendung in klinischen Studien von der EMA empfohlen (M4A\_15\_EMA\_2012). Der G-BA hat den CAT bei der Nutzenbewertung von Umeclidinium-Vilanterol als patientenrelevant anerkannt (<sup>16</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Der CAT ist ein validiertes Messinstrument für die COPD-Symptomatik. Der CAT misst die COPD-bezogenen Symptome und die damit verbundenen Alltags-Beeinträchtigungen anhand von 8 Fragen, die jeweils mittels einer 6-stufigen Skala vom Patienten beantwortet werden. Der Gesamtwert reicht von 0 bis 40, wobei höhere Werte für einen schlechteren Zustand stehen. Als Responsekriterium ist eine Reduktion des Gesamtwertes um mindestens 2 Punkte validiert (<sup>21</sup>Dodd et al. 2011).

Für die Analyse wird deshalb die Anzahl von CAT Respondern verwendet. Patienten gelten als CAT Responder, wenn die Verringerung des CAT Gesamtwert zwischen dem für die Auswertung relevanten Studienzeitpunkt und dem Baselinewert mindestens 2 Punkte beträgt, da dies als kleinste klinisch relevante Änderung angesehen wird, d.h. ab einem Abfall von 2 Punkten ist von einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus auszugehen.

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion des Gesamtwertes von  $\geq 2$  Punkten

Für die Auswertung der CAT Responder wurden die spätesten der möglichen Studienzeitpunkte, Visite 6 an Woche 12 für die 12-wöchige Studienphase und Visite 10 an Woche 24 für die für eine Teilpopulation verlängerte 24-wöchige Studienphase, herangezogen.

Für diesen Endpunkt wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie eine einheitliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Kapitel 4.3.1.3.1.5 beschrieben.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen. Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
  - Kardiovaskuläre Ereignisse
    - Herzrhythmusstörungen (SMQ\*)
    - Herzinsuffizienz (SMQ)
    - Ischämische Herzerkrankung (SMQ)
    - Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)
  - Pneumonie
  - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)

\*SMQ: Standardised MedDRA Query

Soweit vorliegend, wurde für die Zuordnung von MedDRA Preferred Terms zu den verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf validierte SMQs zurückgegriffen. Für die Kategorien „Pneumonie“ und „Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)“ wurden eigene a-

priori definierte Listen zur Auswahl MedDRA Preferred Terms verwendet (<sup>22</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die verlängerte 24-wöchige Studienphase einer Teilpopulation getrennt durchgeführt.

Für diese Endpunkte wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie eine einheitliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse, sind in den Kapiteln 4.3.1.3.1.7.1 bis 4.3.1.3.1.7.4 beschrieben.

Folgende Endpunkte wurden in der Studie 201316 erhoben, jedoch nicht im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-6: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte für die 12-wöchige Studienphase

Endpunkt	Begründung, warum Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
FEV <sub>1</sub> (Talspiegel)	Dieser Endpunkt ist nicht als direkt patientenrelevant anerkannt. Anmerkung: Da FEV <sub>1</sub> der primäre Endpunkt der vergleichenden Studie zwischen Umeclidinium und Tiotropium war, wurden Ergebnisse bei der Beschreibung dieser Studie aufgeführt.
Gewichteter mittlerer FEV <sub>1</sub> während eines Zeitraums von 0 bis 12, 12 bis 24 und 0 bis 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation	Dieser Endpunkt ist nicht als direkt patientenrelevant anerkannt.
Serielle FEV <sub>1</sub> -Messung	Dieser Endpunkt ist nicht als direkt patientenrelevant anerkannt.
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Unterschieds von mindestens 100 ml des FEV <sub>1</sub> , 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation, im Vergleich zu Baseline für die THF-Population	Dieser Endpunkt ist nicht als direkt patientenrelevant anerkannt.
FVC (Talspiegel)	Dieser Endpunkt ist nicht als direkt patientenrelevant anerkannt.
TDI Score	Nicht direkt patientenrelevant, bzw. durch den Endpunkt TDI Responder adäquat abgedeckt
SGRQ Score	Nicht direkt patientenrelevant, bzw. durch den Endpunkt SGRQ Responder adäquat abgedeckt
CAT Score	Nicht direkt patientenrelevant, bzw. durch den Endpunkt CAT Responder adäquat abgedeckt
Präferenz des Patienten für einen der beiden eingesetzten Inhalatoren	Wird vom G-BA nicht als direkt patientenrelevant anerkannt ( <sup>23</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)

Endpunkt	Begründung, warum Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse Arzneimittelbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse die vor der Einnahme von Studienmedikation aufgetreten sind	Nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens, da diese unabhängig von der Studienmedikation aufgetreten sind
Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck)	Nicht direkt patientenrelevant

Tabelle 4-7: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte für die 24-wöchige Studienphase der Teilpopulation

Endpunkt	Begründung, warum Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
SGRQ Score	Nicht direkt patientenrelevant, bzw. durch den Endpunkt SGRQ Responder adäquat abgedeckt
CAT Score	Nicht direkt patientenrelevant, bzw. durch den Endpunkt CAT Responder adäquat abgedeckt
Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse Arzneimittelbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse die vor der Einnahme von Studienmedikation aufgetreten sind	Nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens, da diese unabhängig von der Studienmedikation aufgetreten sind
Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck)	Nicht direkt patientenrelevant

#### 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 Effekten<sup>4</sup> 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 verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht 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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.*

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 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.*

Im Analyseplan der Studie 201316 (<sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) wurden folgende Sensitivitätsanalysen geplant und für den Studienbericht (<sup>24</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) durchgeführt:

Die primäre Auswertung des primären Endpunktes (FEV<sub>1</sub>) der Studie wurde für die PP-Population (Per Protocol Population) durchgeführt, während die Auswertung für die ITT-Population im Analyseplan als Sensitivitätsanalyse geplant war. Weiter wurden Effektmodifikationen für den primären Endpunkt durch Interaktionen von Baseline FEV<sub>1</sub>, Zentrumsgruppe und einer Indikatorvariable für die Zugehörigkeit des Patienten zur THF-Population (Twenty-Four-Hour-Population) jeweils mit der Behandlungsgruppe untersucht.

Da der primäre Endpunkt FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) als nicht patientenrelevant eingestuft wurde, wird auf die Darstellung der Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt in diesem Dossier verzichtet.

#### 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.*

Im Analyseplan der Studie 201316 (<sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) wurde für den primären Endpunkt, FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) eine Subgruppenauswertung mit der Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline/ICS-Gebrauch“ (<150 Zellen/mcl und ICS-Gebrauch an Screening; <150 Zellen/mcl ohne ICS-Gebrauch an Screening; ≥150 Zellen/mcl und ICS-Gebrauch an Screening; ≥150 Zellen/mcl ohne ICS-Gebrauch an Screening) für die ITT-Population geplant. Weiter wurden deskriptive Tabellen für den primären Endpunkt und die Subgruppen GOLD Kriterium (1-4), GOLD Kategorie A-D basierend auf mMRC, GOLD Kategorie A-D basierend auf CAT, ICS-Gebrauch und Vorbehandlung der Patienten geplant und durchgeführt. Da der primäre Endpunkt FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) als nicht patientenrelevant eingestuft wurde, wird auf die Darstellung dieser Subgruppen für den primären Endpunkt in diesem Dossier verzichtet.

Im statistischen Analyseplan der Studie 201316 für die Dossier-spezifischen Auswertungen (<sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) wurden

für die Endpunkte:

- Mortalität
- TDI Responder
- Notfallmedikation (Inhalationen pro Tag)
- Studientage ohne Notfallmedikation
- COPD Exazerbationen
- SGRQ Responder

- CAT Responder
- Unerwünschte Ereignisse

für die ITT-Population ohne ICS (ITT-Non-ICS) folgende Subgruppenanalysen a priori geplant:

- Alter ( $\leq 65$ ;  $> 65$ )
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- GOLD Kriterien (GOLD Stufe  $\leq$ II; GOLD Stufe  $\geq$ III)

Im statistischen Analyseplan der Studie 201316 für die Dossier-spezifischen Auswertungen (<sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015) wurden

für die Endpunkte:

- Mortalität
- Notfallmedikation (Inhalationen pro Tag)
- Studientage ohne Notfallmedikation
- COPD Exazerbationen
- SGRQ Responder
- CAT Responder
- Unerwünschte Ereignisse

für die ITTG-Population der Patienten ohne ICS (ITTG-Non-ICS) folgende Subgruppenanalysen a priori geplant:

- Alter ( $\leq 65$ ;  $> 65$ )
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- GOLD Kriterien (GOLD Stufe  $\leq$ II; GOLD Stufe  $\geq$ III)

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region (Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

Der Endpunkt TDI Responder wurden in der ITTG- Non-ICS-Population nicht erhoben – daher konnten keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt, wie in den Dossier-Vorgaben beschrieben, deskriptiv und zusammen mit den Interaktionstests im Abschnitt 4.3.1.3.2. Die für die Interaktionstests verwendete Methodik wird in den jeweiligen Tabellen erläutert.

#### 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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>.

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.

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*
- *Genaue 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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung eines indirekten Vergleiches.

### **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:

<sup>12</sup> 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.*

- 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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studien zur Pharmakokinetik: COPD					
AC4105211 (GM2009/00207; NCT00732472)	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 250 QD UMEC 1000 QD Placebo QD
AC4108123 (GM2008/00079; NCT00515502)	ja	ja	abgeschlossen	Einfachgabe	UMEC 250 UMEC 500 UMEC 1000 TIO 18 Placebo
DB2113120 (YM2010/00171; NCT01039675)	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC/VI 500/25 QD Placebo QD
Studien zur Pharmakokinetik					
DB2116975 (2012N137814) Meta-Analyse von DB2113361 und DB2113373	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD VI 25 QD Placebo QD  UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
Studien zur Pharmakodynamik: Gesunde Personen <sup>a</sup>					

<b>Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Therapiearme</b>
GSK573719 ECG (2011N114061) Meta-Analyse von AC4105209 <sup>b</sup> , AC4106889 <sup>b</sup> , AC4110106 <sup>b</sup> , AC4113377 <sup>b</sup> , DB2113208 <sup>b</sup> , DB2113950 <sup>b</sup> , AC4108123, AC4105211, AC4113073, DB2113120	ja	ja	abgeschlossen	Siehe Einzelstudien AC4108123 AC4105211 AC4113073 DB2113120	Siehe Einzelstudien: AC4108123 AC4105211 AC4113073 DB2113120
<b>Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet</b>					
DB2113359 (2011N130683; NCT01316887)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD Placebo QD
DB2113361 (2011N130134; NCT01316887)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2113373 (2011N130136; NCT01313650)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
AC4115408 (2011N130819; NCT01387230)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD

<b>Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Therapiearme</b>
DB2114417 (2011N130906; NCT01328444)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2114418 (2011N130900; NCT01323660)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
<b>Phase III Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: Verum-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet</b>					
DB2113374 (2011N128792; NCT01316913)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD TIO 18 QD
<b>Phase II Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet</b>					
AC4113589 (RM2010/00314; NCT01030965)	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC 125 QD UMEC 250 QD UMEC 500 QD Placebo QD
AC4113073 (RM2009/00680; NCT00950807)	ja	ja	abgeschlossen	14 Tage	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD UMEC 250 QD UMEC 500 QD UMEC 1000 QD UMEC 62,5 BID UMEC 125 BID UMEC 250 BID TIO 18 QD Placebo QD

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AC4115321 (2011N124430; NCT01372410)	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 15,6 QD UMEC 31,25 QD UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD UMEC 15,6 BID UMEC 31,25 BID TIO 18 QD Placebo QD
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: Datenanalysen von mehr als einer Studie					
AC4116689 (2012N140346) Meta-Analyse von AC4113073 und AC4115321	ja	ja	abgeschlossen	Siehe Einzelstudien: AC4113073 und AC4115321	Siehe Einzelstudien: AC4113073 und AC4115321
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: Weitere Studien mit COPD Patienten					
CRT116277 (NCT01491802)	ja	nein <sup>d</sup>	abgeschlossen	4 Wochen	UMEC 125 QD UMEC/VI 125/25 QD
DB2116133 (NCT01716520)	ja	ja	abgeschlossen	14 Tage	UMEC 62,5 QD VI 25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: Kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
200109 (2014N198293_00; NCT01957163)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD  Behandlung mit FF/VI 100/25 QD (OL) in allen Behandlungsarmen
200110 (2014N198327_00; NCT02119286)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD  Behandlung mit FF/VI 100/25 QD (OL) in allen Behandlungsarmen

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Sonstige Studien					
DB2114634 (NCT01636713)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC/VI 125/25 QD Placebo QD
DB2114930 (NCT01817764)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD FSC 250/50 QD
DB2114951 (NCT01879410)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD FSC 250/50 QD
DB2116132 (NCT02014480)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD VI 25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD
DB2116134 (NCT01822899)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD FSC 500/50 BID
AC4116135 (NCT01772134)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD  Behandlung mit FSC 250/50 BID in allen Behandlungsarmen
AC4116136 (NCT01772147)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD  Behandlung mit FSC 250/50 BID in allen Behandlungsarmen

<b>Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Therapiearme</b>
DB2116844 Meta-Analyse von DB2113360 und DB2113374	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD VI 25 QD TIO QD
CTT116853 (116853; NCT02345161)	nein	ja	laufend	24 Wochen	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 QD Budesonid/Formot erol (400/12) QD
CTT116855 (116855; NCT02164513)	nein	ja	laufend	52 Wochen	FF/VI 100/25 QD FF/UMEC/VI 100/62,5/25 QD
DB2116960 (NCT01899742)	nein	ja	laufend	12 Wochen	TIO QD UMEC/VI 62,5/25 QD
DB2116961 (NCT02257385)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD TIO+Indacaterol QD
ZEP117115 (NCT01777334)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD Tiotropium
AC4117410 (117410; NCT02184611)	nein	ja	laufend	24 Wochen	UMEC 62,5 Placebo
200167	nein	ja	abgeschlossen	12 bis 52 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 UMEC/VI 125/25 Indacaterol+TIO SAL/FP+TIO QVA149

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
200699 <sup>c</sup> (NCT02164539)	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	FF 100 FF/UMEC 100/15,6 FF/UMEC 100/62,5 FF/UMEC 100/125 FF/UMEC 100/250 FF/VI 100/25 FF/UMEC 100/250 FF/UMEC/VI 100/250/25
201211 (NCT02152605)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD Placebo
201233 Meta-Analyse von DB2116132 und DB2116133	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 62,5mcg QD VI 25 QD
201280	nein	ja	abgeschlossen	12 bis 24 Wochen	UMEC 62,5 QD ACL 400 BID TIO 18 QD oder 5 QD GLY 50 QD
201314 (NCT02257372)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD Placebo QD  Zusatztherapie in beiden Armen: Albuterol/SAL und ICS/LABA
201315 <sup>c</sup> (NCT02236611)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Glycopyrronium QD UMEC 62,5 QD
201316 (NCT02207829)	nein	ja	abgeschlossen	12 bis 24 Wochen	UMEC 62,5 QD + Placebo TIO QD + Placebo
201317 (NCT02275052)	nein	ja	laufend	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD Placebo

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts/alt ernative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DB2113360 (NCT01316900)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	VI 25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC/VI 125/25 QD TIO 18 QD
<p>UMEC=Umeclidinium, VI=Vilanterol, FF=Fluticasonfuroat, TIO=Tiotropium, FP=Fluticasonpropionat, SAL=Salmeterol, BID=zweimal täglich, QD=einmal täglich, OL=open label, ICS=Inhalative Corticosteroide; LABA=Langzeitwirksamen Beta2-Sympathomimetikum, FSC=Fluticasonpropionat /Salmeterol, ACL=Aclidinium, GLY=Glycopyrronium, FF=Fluticasonfuroat</p> <p><sup>a</sup> In der Meta-Analyse sind nicht nur Studien enthalten, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden.</p> <p><sup>b</sup> Da es sich bei der Studienpopulation um gesunde Personen handelt, werden keine Informationen zu Studiendauer und Therapiearmen dargestellt.</p> <p><sup>c</sup> Zum Zeitpunkt des abgebildeten Studienstatus, dem 04.11.2015, lag noch kein Studienbericht vor.</p> <p><sup>d</sup> Bei der Studie handelt es sich um ein „Investigator Initiated Trial“, bei dem GSK zwar finanziell beteiligt war; die Rolle und Verantwortung als Sponsor (im Sinne von GCP (Good Clinical Practice)) hat allerdings nicht GSK sondern der Investigator übernommen.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.*

Der Studienstatus ist zum 04.11.2015 abgebildet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AC4105211 (GM2009/00207; NCT00732472 )	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
AC4108123 (GM2008/00079; NCT00515502)	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
DB2113120 (YM2010/00171; NCT01039675)	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
DB2116975 (2012N137814)	E3: Nur Vilanterol und Placebo-Vergleich.
GSK573719 ECG (2011N114061)	E2, E3 und E6: Die Meta-Analyse enthält keine Studien, die alle drei Einschlusskriterien E2, E3 und E6 erfüllen.
DB2113359 (2011N130683; NCT01316887)	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
DB2113361 (2011N130134; NCT01316887)	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
DB2113373 (2011N130136; NCT01313650)	E3: Nur Vilanterol und Placebo-Vergleich.
AC4115408 (2011N130819; NCT01387230)	E3: Nur Placebo-Vergleich.
DB2114417 (2011N130906; NCT01328444)	E3: Nur Vilanterol und Placebo-Vergleich.
DB2114418 (2011N130900; NCT01323660)	E3: Nur Vilanterol und Placebo-Vergleich.
DB2113374 (2011N128792; NCT01316913)	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
AC4113589 (RM2010/00314; NCT01030965)	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
AC4113073 (RM2009/00680; NCT00950807)	E6: Studiendauer nur 14 Tage
AC4115321 (2011N124430; NCT01372410)	E6: Studiendauer nur 7 Tage
AC4116689 (2012N140346)	E6: Studiendauer nur 7 bzw. 14 Tage
CRT116277	E6: Studiendauer nur 4 Wochen
DB2116133 (NCT01716520)	E3: Nur Vilanterol-Vergleich
200109 (2014N198293_00; NCT01957163)	E3: Nur Placebo-Vergleich.
200110 (2014N198327_00; NCT02119286)	E3: Nur Placebo-Vergleich.
DB2114634 (NCT01636713)	E3: Nur Placebo-Vergleich
DB2114930 (NCT01817764)	E3: Nur Fluticasonpropionat /Salmeterol-Vergleich
DB2114951 (NCT01879410)	E3: Nur Fluticasonpropionat /Salmeterol-Vergleich
DB2116132 (NCT02014480)	E3: Nur Vilanterol-Vergleich
DB2116134 (NCT01822899)	E3: Nur Fluticasonpropionat /Salmeterol-Vergleich
AC4116135 (NCT01772134)	E3: Nur Placebo-Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AC4116136 (NCT01772147)	E3: Nur Placebo–Vergleich
DB2116844	E2; E3: Kein Vergleich von UMEC 62,5 gegen TIO
116853 (NCT02345161)	E2: Umeclidiniumbromid wird nicht als Einzelsubstanz untersucht
116855 (NCT02164513)	E2: Umeclidiniumbromid wird nicht als Einzelsubstanz untersucht
DB2116960 (NCT01899742)	E2: Umeclidiniumbromid wird nicht als Einzelsubstanz untersucht
DB2116961(NCT02257385)	E2: Umeclidiniumbromid wird nicht als Einzelsubstanz untersucht
ZEP117115 (NCT01777334)	E2: Umeclidiniumbromid wird nicht als Einzelsubstanz untersucht
117410 (NCT02184611)	E3: Nur Placebo–Vergleich
200167	E2; E3: Kein Vergleich von UMEC 62,5 gegen TIO
200699 (NCT02164539)	E2: Umeclidiniumbromid wird nicht als Einzelsubstanz untersucht
201211 (NCT02152605)	E3: Nur Placebo–Vergleich
201233	E3: Nur Vilanterol–Vergleich
201280	E6: Indirekter Vergleich (Kein direkter Vergleich von UMEC 62,5 gegen TIO)
201314 (NCT02257372)	E3: Nur Placebo–Vergleich
201315 (NCT02236611)	E3: Nur Glycopyrronium–Vergleich
201317 (NCT02275052)	E3: Nur Placebo–Vergleich
DB2113360 (NCT01316900)	E2: Umeclidiniumbromid wird nicht als Einzelsubstanz untersucht

#### 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.*

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-5 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 424 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (118) wurden 306 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screening wurden 305 Studien ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation (1) wurde einem Volltextscreening unterzogen und aufgrund der falschen Vergleichstherapien ausgeschlossen. Als Resultat ergaben sich aus der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien.

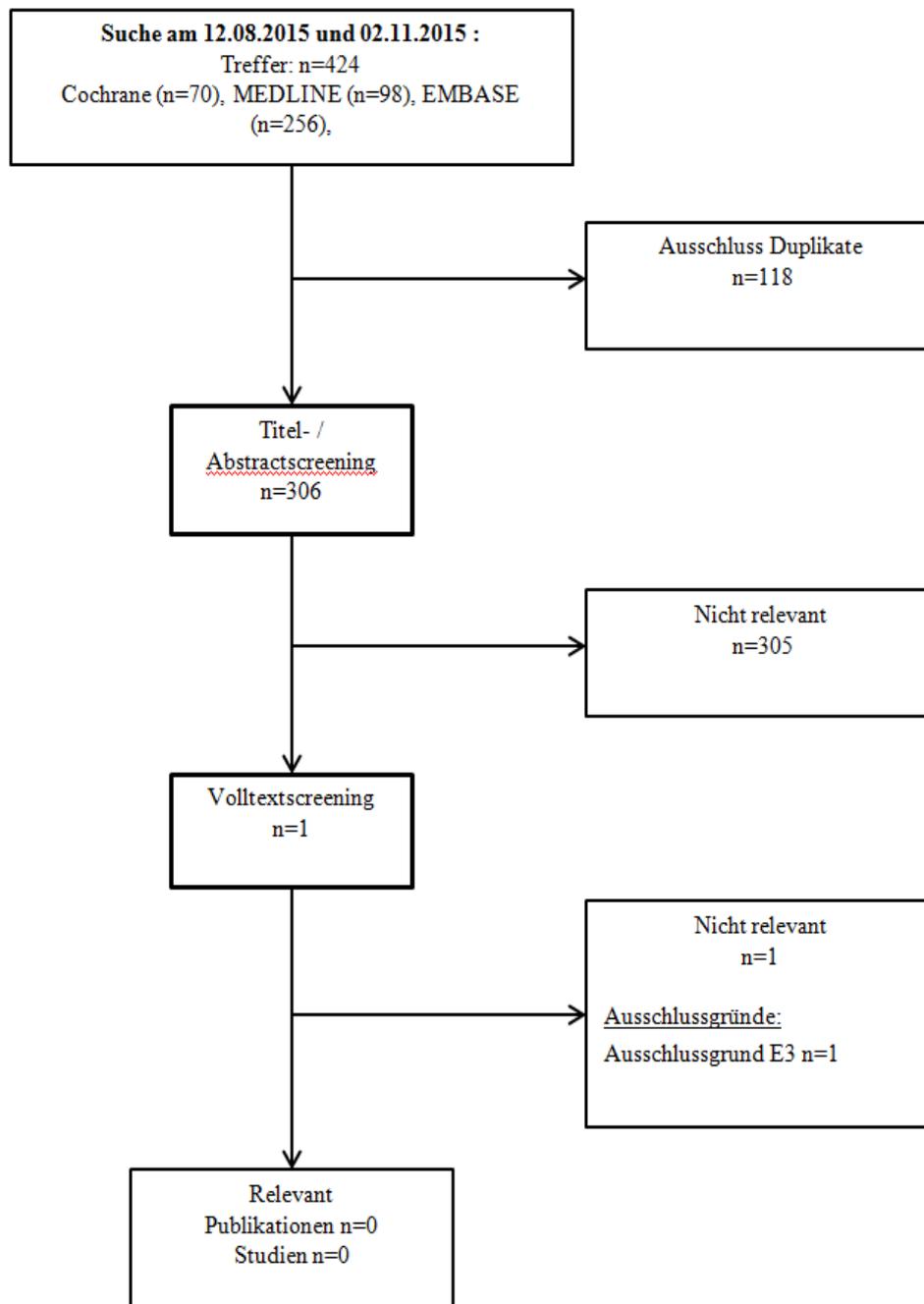


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### **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 4-10: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
201316	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02207829 <sup>b</sup> ( <sup>25</sup> ClinicalTrials.gov 2015) <u>EU-CTR:</u> 2014-000884-42 <sup>b</sup> ( <sup>26</sup> EU Clinical Trials Register 2014) <u>WHO ICTRP:</u> NCT02207829 <sup>b</sup> ( <sup>27</sup> International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) EUCTR2014-000884-42-DE <sup>b</sup> ( <sup>28</sup> International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) <u>PharmNet.Bund:</u> 2014-000884-42 <sup>b</sup> ( <sup>29</sup> PharmNet Bund 2015) <u>GSK Studienregister:</u> 201316 ( <sup>30</sup> GSK Clinical Study Register 2015) ( <sup>31</sup> GSK Clinical Study Register 2015) ( <sup>32</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Der Studienregistereintrag enthält keine Studienergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche ist zum 04.11.2015 abgebildet.

**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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
201316	nein	ja	nein	ja ( <sup>24</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015) ( <sup>33</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02207829 <sup>d</sup> ( <sup>25</sup> ClinicalTrials.gov 2015) <u>EU-CTR:</u> 2014-000884-42 <sup>d</sup> ( <sup>26</sup> EU Clinical Trials Register 2014) <u>WHO ICTRP:</u> NCT02207829 <sup>d</sup> ( <sup>27</sup> International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) EUCTR2014-000884-42-DE <sup>d</sup> ( <sup>28</sup> International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) <u>PharmNet.Bund:</u> 2014-000884-42 <sup>d</sup> ( <sup>29</sup> PharmNet Bund 2015) <u>GSK Studienregister:</u> 201316 ( <sup>30</sup> GSK Clinical Study Register 2015) ( <sup>31</sup> GSK Clinical Study Register 2015) ( <sup>32</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation  (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Der Studienregistereintrag enthält keine Studienergebnisse.</p>						

#### 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.*

##### Hinweis zu der für das Dossier ausgewählten Studie

Es wurde eine randomisierte klinische Studie identifiziert, die die Vorgaben hinsichtlich der ZVT dahingehend erfüllt, dass ein direkter Vergleich zwischen Incruse<sup>®</sup> und Tiotropium vorgenommen wurde. Diese Studie umfasste primär Patienten mit einem COPD-Schweregrad der Stufen II und III (gemäß der Schweregrad-Definition aus der G-BA-Festlegung zur ZVT). Im Rahmen der Studie war, in Anlehnung an die Behandlungsrealität, eine begleitende Gabe von inhalativen Kortikosteroiden bei entsprechender Prüfarzteinschätzung in stabiler Dosierung erlaubt. Um die Dossier-Vorgaben hinsichtlich der ZVT zu erfüllen, basiert die gesamte Nutzenbewertung jedoch auf der Teilpopulation der Patienten die während der Studie kein ICS erhalten haben und einen COPD-Schweregrad der Stufe II oder einen COPD-Schweregrad der Stufen III-IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss aufweisen (ITT-Non-ICS-Population). Die Daten der Gesamt-Studie werden darüber hinaus im Dossier ergänzend dargestellt (ITT-Population) – diese werden allerdings nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Patienten mit einem COPD-Schweregrad der Stufen III-IV und mindestens 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss, die gemäß ZVT zusätzlich mit ICS behandelt werden sollten, wurden nur in sehr geringer Zahl in die Studie eingeschlossen. In der ITT-Population sind insgesamt nur 30 (2,9%) Patienten enthalten die dieses Kriterium erfüllen und auch mit ICS

behandelt wurden (siehe Tabelle 4-14). In der Teilpopulation der deutschen Studienpatienten, für die auch 24-Wochen-Daten erhoben wurden, ist nur noch ein Patient der diesen Kriterien genügt enthalten (<sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.2). Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wird auf eine Untersuchung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation verzichtet.

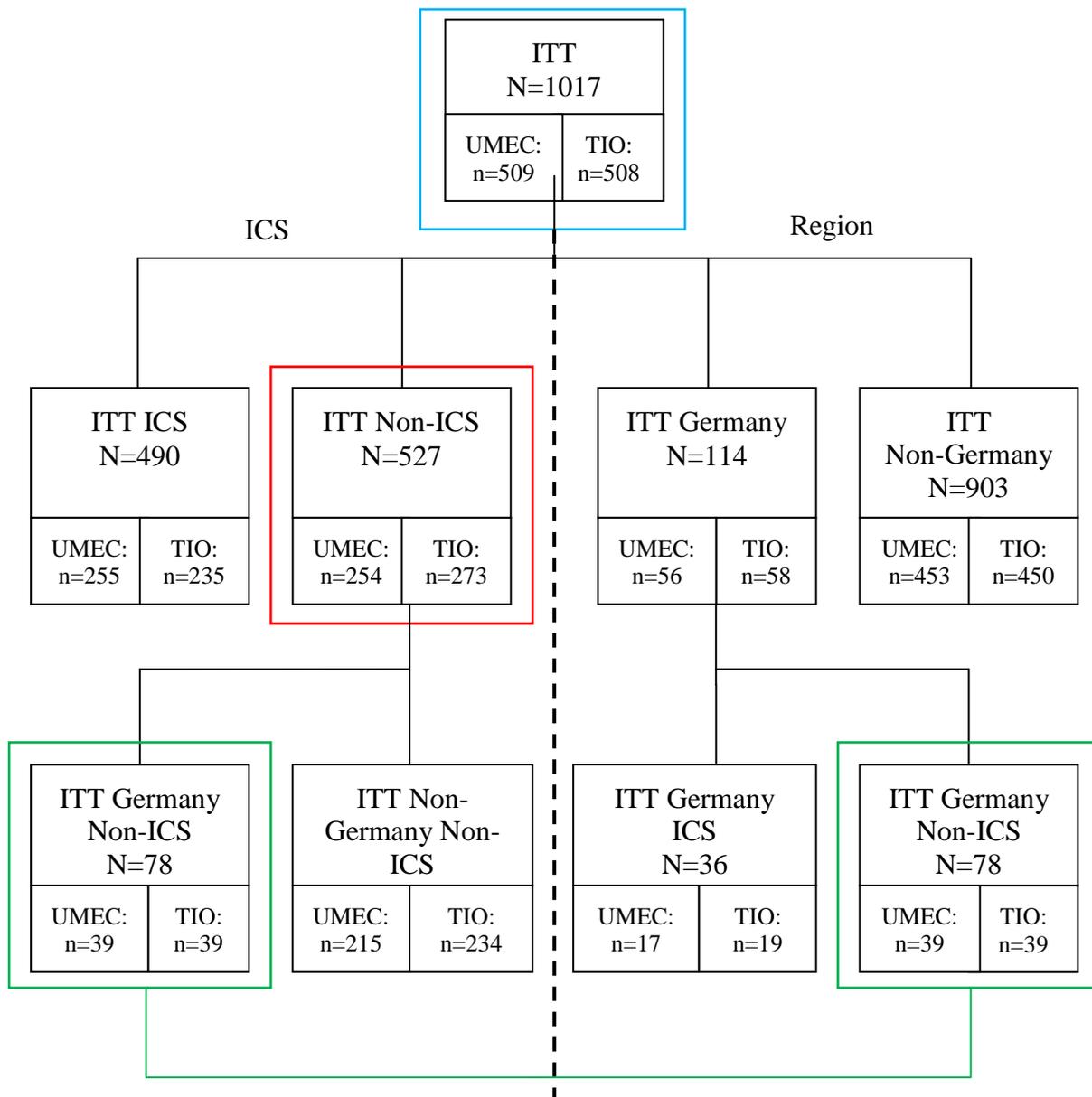
Die Studiendauer war, gemäß dem Protokoll vom 3. April 2014, ursprünglich mit 12 Wochen geplant. Mit dem ersten Amendment vom 22. May 2014 wurde dann, vor Einschluss des ersten Patienten am 30. September 2014, eine Verlängerung der Studiendauer für die deutschen Patienten auf 24 Wochen eingeführt, um auch längerfristige Daten für die Nutzenbewertung berücksichtigen zu können. Daher sind die 24-Wochen-Daten der deutschen Studienpatienten, die der ITT-Non-ICS-Population angehören, ebenfalls dargestellt (ITTG-Non-ICS).

Im Detail wurden für die deutschen Patienten folgende 24-Wochen-Daten für patientenrelevante Endpunkte erhoben:

- Mortalität
- Alle Endpunkte zur Notfallmedikation
- COPD Exazerbationen
- SGRQ
- CAT
- Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

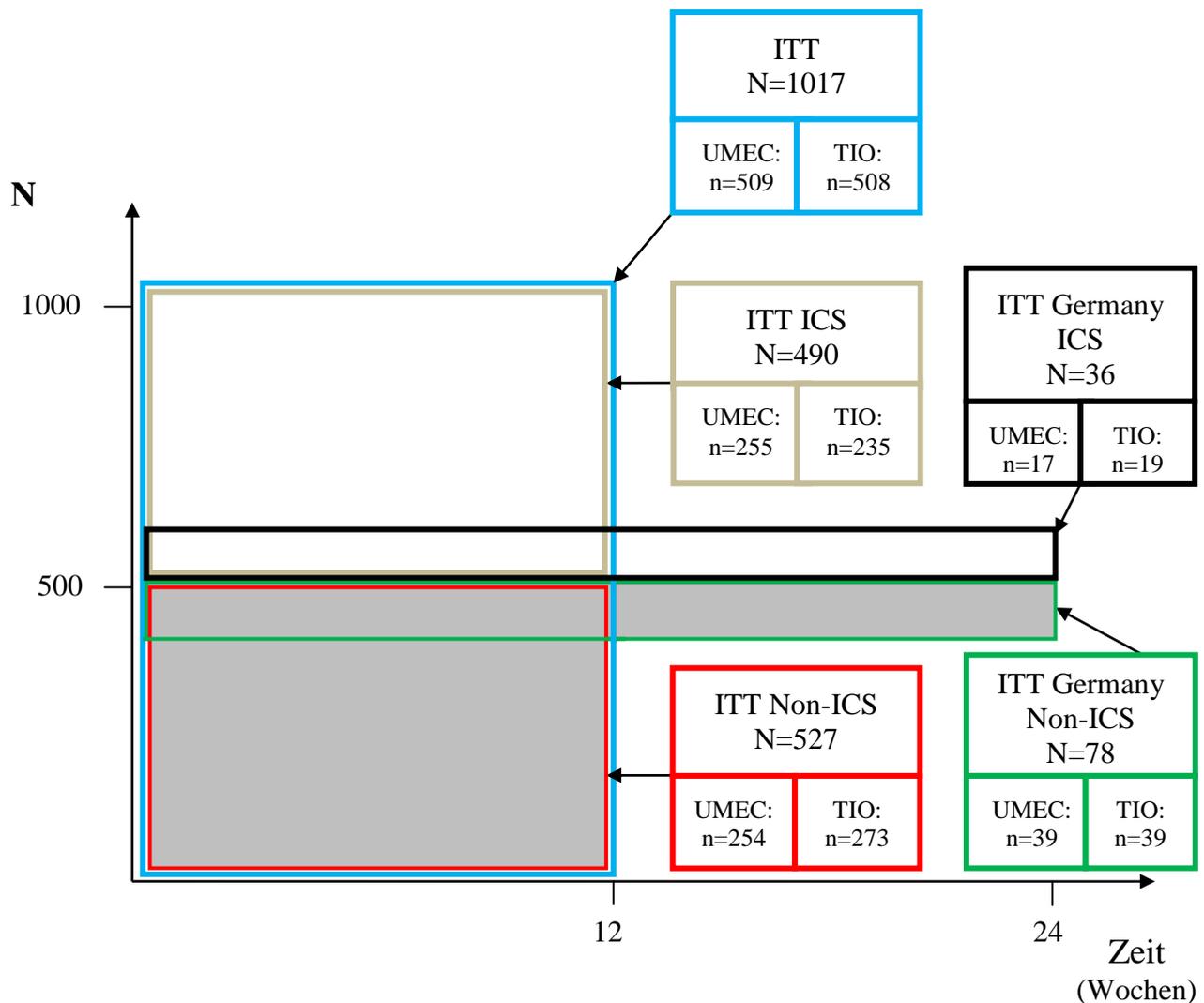
Eine detaillierte Darstellung aller für die deutschen Patienten vorgenommenen Datenerhebungen findet sich in Tabelle 5 des Amendments 2 zum Studienprotokoll (<sup>34</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Die Patientenpopulationen werden inklusive der Fallzahlen in den beiden folgenden Abbildungen schematisch dargestellt:



- ITT Non-ICS: Primäre Population für Nutzenbewertung
- ITT Germany Non-ICS: Population zur Unterstützung der Nutzenbewertung hinsichtlich 24 Wochen
- ITT: Studien-Gesamtpopulation - wird im Dossier ergänzend dargestellt

Abbildung 4-6: Darstellung der für das Dossier relevanten Populationen der Studie 201316 getrennt nach ICS (Ja/Nein) und Region (Germany/Non-Germany)



- ITT Non-ICS: Primäre Population für Nutzenbewertung
- ITT Germany Non-ICS: Population zur Unterstützung der Nutzenbewertung hinsichtlich 24 Wochen
- ITT: Studien-Gesamtpopulation wird im Dossier ergänzend dargestellt

Abbildung 4-7: Darstellung der für das Dossier relevanten Populationen der Studie 201316 hinsichtlich der Laufzeit

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
201316	Randomisierte doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Phase IIIB Studie	ITT	UMEC (62,5 mcg QD): N=509 Tiotropium (18 mcg QD): N=508	12 Wochen	Kanada, Chile, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Südkorea, Südafrika, Russland, Ukraine, USA  30. Sep. 2014 - 18. Mai 2015	Primärer Endpunkt: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> Talspiegel) nach 12 Behandlungswochen an Tag 85.  Sekundäre Endpunkte <sup>1</sup> : Weitere FEV <sub>1</sub> - Messungen, TDI, SGRQ, CAT, Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag), Studientage ohne Notfallmedikation, Unerwünschte Ereignisse, COPD Exazerbationen, Mortalität, Pneumonien, Herz-Kreislauf- Ereignisse
201316	Randomisierte doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Phase IIIB Studie	ITT-Non ICS	UMEC (62,5 mcg QD): N=254 Tiotropium (18 mcg QD): N=273	12 Wochen	Kanada, Chile, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Südkorea, Südafrika, Russland, Ukraine, USA  30. Sep. 2014 - 18. Mai 2015	s.o.

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

201316	Randomisierte doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Phase IIIB Studie	ITTG	UMEC (62,5 mcg QD): N=56 Tiotropium (18 mcg QD): N=58	24 Wochen	Deutschland 30. Sep. 2014 - 15. Juni 2015	Primärer Endpunkt: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> Talspiegel) nach 12 Behandlungswochen an Tag 85.  Sekundäre Endpunkte <sup>1</sup> : Weitere FEV <sub>1</sub> -Messungen, SGRQ, CAT, Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag), Studientage ohne Notfallmedikation, Unerwünschte Ereignisse, Vitalzeichen, COPD Exazerbationen, Mortalität, Pneumonien, Herz-Kreislauf-Ereignisse, Laborwerte, Leberchemie
201316	Randomisierte doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Phase IIIB Studie	ITTG-Non-ICS	UMEC (62,5 mcg QD): N=39 Tiotropium (18 mcg QD): N=39	24 Wochen	Deutschland 30. Sep. 2014 - 15. Juni 2015	s.o.
1: weitere Einzelheiten sind im Anhang 4-E aufgeführt						

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Vorbehandlung, Begleitmedikation
201316	UMEC 62,5 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler®)	Tiotropium 18 mcg QD (verabreicht mit HandiHaler®) + Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses mindestens 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Fluticason Dosis von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent waren als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb. Um die Dossier-Vorgaben hinsichtlich der ZVT zu erfüllen, basiert die gesamte Nutzenbewertung jedoch auf der Teilpopulation der Patienten die während der Studie kein ICS erhalten haben und einen COPD-Schweregrad der Stufe II oder einen COPD-Schweregrad der Stufen III-IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss aufweisen (ITT-Non-ICS-Population).
Quelle: <sup>34</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2014)			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (Population) Behandlungsarm	N	Alter		Geschlecht		Region	
		≤65 Jahre n (%)	>65 Jahre n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	Deutschland n (%)	Nicht Deutschland n (%)
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b>							
UMEC/VI 62,5 mcg	254	148 (58)	106 (42)	183 (72)	71 (28)	39 (15)	215 (85)
Tiotropium 18 mcg	273	168 (62)	105 (38)	195 (71)	78 (29)	39 (14)	234 (86)
<b>201316 (ITTG-Non-ICS)</b>							
UMEC/VI 62,5 mcg	39	26 (67)	13 (33)	25 (64)	14 (36)	39 (100)	0
Tiotropium 18 mcg	39	26 (67)	13 (33)	19 (49)	20 (51)	39 (100)	0
<b>201316 (ITT)</b>							
UMEC/VI 62,5 mcg	509	285 (56)	224 (44)	364 (72)	145 (28)	56 (11)	453 (89)
Tiotropium 18 mcg	508	286 (56)	222 (44)	371 (73)	137 (27)	58 (11)	450 (89)

Quelle: <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 1.1; Tabelle 1.3; Tabelle 1.4

Studie (Population) Behandlungsarm	N	Krankheitsschweregrad (GOLD Kriterien)		Anzahl der COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening n (%)		
		Stufe I – II ≥50 n (%)	Stufe III – IV <50 n (%)	n=0	n=1	n≥2
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b>						
UMEC/VI 62,5 mcg	254	159 (63)	95 (37)	188 (74)	59 (23)	7 (3)
Tiotropium 18 mcg	273	169 (62)	104 (38)	201 (74)	59 (22)	13 (5)
<b>201316 (ITTG-Non-ICS)</b>						
UMEC/VI 62,5 mcg	39	24 (62)	15 (38)	34 (87)	4 (10)	1 (3)
Tiotropium 18 mcg	39	23 (59)	16 (41)	35 (90)	3 (8)	1 (3)

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

<b>201316 (ITT)</b>						
UMEC/VI 62,5 mcg	509 <sup>a</sup>	281 (55)	227 (45)	334 (66)	130 (26)	45 (9)
Tiotropium 18 mcg	508	283 (56)	225 (44)	330 (65)	126 (25)	52 (10)
<sup>a</sup> Für einen Patienten liegt keine Einteilung nach GOLD Grad vor						
Quelle: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 1.1; Tabelle 1.3; Tabelle 1.4						

Studie (Population) Behandlungsarm	N	ICS				Non-ICS			
		GOLD Kriterien Stufe I – II		GOLD Kriterien Stufe III – IV		GOLD Kriterien Stufe I – II		GOLD Kriterien Stufe III – IV	
		<2 Exazer- bationen n (%)	≥2 Exazer- bationen n (%)	<2 Exazer- bationen n (%)	≥2 Exazer- bationen n (%)	<2 Exazer- bationen n (%)	≥2 Exazer- bationen n (%)	<2 Exazer- bationen n (%)	≥2 Exazer- bationen n (%)
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b>									
UMEC/VI 62,5 mcg	254	0	0	0	0	152 (60)*	7 (3)	95 (37)*	0
Tiotropium 18 mcg	273	0	0	0	0	156 (57)*	13 (5)	104 (38)*	0
<b>201316 (ITTG-Non-ICS)</b>									
UMEC/VI 62,5 mcg	39	0	0	0	0	23 (59)*	1 (3)	15 (38)*	0
Tiotropium 18 mcg	39	0	0	0	0	22 (56)*	1 (3)	16 (41)*	0
<b>201316 (ITT)</b>									
UMEC/VI 62,5 mcg	509 <sup>a</sup>	109 (21)*	13 (3)	107 (21)*	18 (4)	152 (30)*	7 (1)	95 (19)*	7 (1)
Tiotropium 18 mcg	508	93 (18)*	21 (4)	103 (20)*	12 (2)	156 (31)*	13 (3)	104 (20)*	6 (1)
<sup>*</sup> eigene Berechnung									
<sup>a</sup> Für einen Patienten liegt keine Einteilung nach GOLD Grad vor									
Quelle: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 1.1; Tabelle 1.3; Tabelle 1.4									

*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.*

Der primäre Endpunkt der Studie 201316 war die Veränderung der Forcierten Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> Talspiegel) nach 12 Behandlungswochen an Tag 85 im Vergleich zu Baseline in der PP-Population. Das gesamte Studiendesign war darauf ausgelegt, eine Nicht-Unterlegenheit von UMEC zu Tiotropium zu zeigen. Für die deutschen Studienpatienten, die bis zu 24 Wochen behandelt wurden, erfolgte keine weitere Spirometrie im Anschluss an die 12-Wochen-Messung.

Für den primären Endpunkt war die Verbesserung unter UMEC ausgeprägter als die unter Tiotropium, mit einer mittleren Veränderung zu Baseline von 154 ml (UMEC) im Vergleich zu 95 ml (Tiotropium). Der Unterschied zwischen den mittleren Veränderungen betrug 59 ml (95% KI: 29; 88). Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (29 ml) war größer als die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -50 ml und lag oberhalb von 0 ml. Somit konnte die Überlegenheit von UMEC zu Tiotropium ( $p < 0,001$ ) für den primären Endpunkt gezeigt werden.

Für diesen primären Studienendpunkt wurden im Rahmen dieses Dossiers keine weiteren Analysen durchgeführt, da es sich nach Einschätzung des G-BA hierbei nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.

Desweiteren wurde in der Studie 201316 der Endpunkt „Präferenz des Patienten für einen der beiden eingesetzten Inhalatoren“ untersucht. Es zeigte sich, dass am Ende der 12-wöchigen Behandlungsperiode mit 57% ein größerer Anteil der Patienten eine Gesamt-Präferenz für den Ellipta-Inhalator (UMEC) angaben als dies für den HandiHaler<sup>®</sup> (Tiotropium) der Fall war (19%). Bei den einzelnen Präferenz-Fragen lag die Spannweite der Präferenz bezüglich Ellipta bei 40% bis 67%, im Vergleich zu einer Spannweite von 12% bis 27% beim HandiHaler<sup>®</sup>.

Auch für diesen Endpunkt wird auf eine weiterführende Darstellung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers verzichtet, da es sich nach Einschätzung des G-BA hierbei ebenfalls nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.

Bezüglich der gelisteten Baseline-Charakteristika einschließlich Krankheitsschwere und ICS-Gebrauch zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Studie umfasst im Wesentlichen Patienten mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 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 4-15: 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			
201316 (ITT-Non-ICS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
201316 (ITTG-Non-ICS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
201316 (ITT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zu Woche 12 erfolgte für die ITT-Population, die definiert war durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten. Insgesamt wurden in die zwei Behandlungsarme 1017 Patienten randomisiert, wovon alle Patienten in der ITT-Population berücksichtigt wurden (s. dazu auch Abbildung 4-6).

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zu Woche 24 erfolgte für die ITTG-Non-ICS-Population. Insgesamt wurden für 114 Patienten in Deutschland randomisiert; davon gehörten 78 Patienten der ITTG-Non-ICS-Subpopulation an (s. dazu auch Abbildung 4-6).

Gemäß klinischem Studienreport wurde die Annahme getroffen, dass alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sofern nicht das Gegenteil bekannt war.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte für alle Endpunkte in der Studie 201316 unter Berücksichtigung der in die ITT-Population randomisierten 1017 Patienten, sowie der 527 Patienten der ITT-Non-ICS-Population und der 78 Patienten der ITTG-Non-ICS-Population (<sup>24</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

#### 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	TDI Responder	Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	Studientage ohne Notfallmedikation	COPD Exazerbationen
201316 (ITT-Non-ICS)	ja	ja	ja	ja	ja
201316 (ITTG-Non-ICS)	ja	nein	ja	ja	ja

Studie	SGRQ Responder	CAT Responder	UEs	SUEs	Studienabbruch wegen UE	UEs von besonderem Interesse
201316 (ITT-Non-ICS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
201316 (ITTG-Non-ICS)	ja	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 4.2.5.3). 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 Endpunkt: Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
201316	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse von Beginn der Behandlungsphase bis zum Follow-Up Kontakt ausgewertet. Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.

*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 4-18: 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
201316 (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Mortalität – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	254	273
	Todesfälle, n (%)	0	2 (<1)
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,73	
	95% Konfidenzintervall	(-1,74; 0,28)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert*	0,500	
	statistische Methodik      p-Wert: Fisher's Exact Test		
	NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnung		
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015): Tabelle 3.100, Tabelle 3.101, Tabelle 3.102			

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Mortalität – ITTG-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	39	39
	Todesfälle, n (%)	0	0
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik      p-Wert: Fisher's Exact Test		
	NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berechnet		
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015): Tabelle 3.116, Tabelle 3.117, Tabelle 3.118			

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für Mortalität – ITT-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	509	
	Todesfälle, n (%)	0	
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,39	
	95% Konfidenzintervall	(-0,94; 0,15)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert*	0,249	
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test	
	NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnung		
	Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.97, Tabelle 3.98, Tabelle 3.99		

**ITT-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 sind im Tiotropium-Behandlungsarm zwei tödliche UEs aufgetreten; im UMEC-Behandlungsarm ist kein tödliches UE aufgetreten.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

**ITTG-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 sind in beiden Behandlungsarmen keine tödlichen UEs aufgetreten.

**ITT-Population**

In der Studie 201316 sind im Tiotropium-Behandlungsarm zwei tödliche UEs aufgetreten; im UMEC-Behandlungsarm ist kein tödliches UE aufgetreten.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunkt: TDI Responder

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von TDI Responder

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde für alle Patienten der TDI (Transition Dyspnea Index) zwischen V4 (Woche 4; Tag 28) und V6 (Woche 12; Tag 84) vor Durchführung der Spirometrie erhoben. Für die deutschen Patienten erfolgte keine Erhebung des TDI zur Woche 24.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie zu V2 durchgeführt. Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert (BDI) vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 in Woche 12 definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert (BDI) vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</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 4-23: 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
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt TDI Responder sind für die ITT-Non-ICS-Population und die ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
<b>201316</b>	N	254
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>	
	n [1]	253
	Responder n (%) [2]	130 (51)
	<b>Odds Ratio</b>	0,86
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 1,22)
	p-Wert	0,409

Studie	Ergebnisse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	253	271
Responder n (%) [2]	130 (51)	149 (55)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-3,60	
95% Konfidenzintervall	(-12,14; 4,95)	
<b>Relatives Risiko*</b>	0,93	
95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,10)	
p-Wert [4]	0,431	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).	
	[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell	
	[2] Patienten mit einem Baselinewert (BDI) und einem TDI Focal Score von mindestens 1. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.	
	[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI)	
	[4] p-Wert: Fisher's Exact Test	
* Bei Berücksichtigung aller Patienten (N=254/273) ergibt sich für das Relative Risiko: 0,94 (0,80; 1,10), p=0,485 (eigene Berechnungen)		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.1, Tabelle 2.2; <sup>35</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 1.2		

Tabelle 4-25: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für TDI Responder – ITT-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	<b>N</b>	509	508
	<b>Baseline (BDI)</b>		
	n [1]	507	504
	Mittelwert	6,41	6,30
	SD	1,912	1,872
	Median	6,00	6,00
	Min-Max	0,0-12,0	0,0-12,0
	<b>Woche 12 (TDI)</b>		
	n [1]	467	477
	Mittelwert	2,07	1,93
	SD	2,807	2,822

Studie	Ergebnisse für TDI Responder – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
Median	2,00	2,00
Min-Max	-8,0 - 9,0	-8,0 - 9,0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [2]	507	504
Responder n (%) [3]	277 (55)	279 (55)
<b>Odds Ratio</b>	0,97	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,25)	
p-Wert	0,816	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere). [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Modell [3] Patienten mit einem Baselinewert (BDI) und einem TDI Focal Score von mindestens 1. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: <sup>24</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 2.26, Tabelle 2.27, Tabelle 2.29		

### ITT-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 liegt ein niedrigerer Anteil an TDI Respondern für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunkte zur Notfallmedikation – RCT

##### 4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt: Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Der Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigt die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag. Diese wurden durch die Patienten in einem Tagebuch festgehalten.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Studientag zu Baseline und für den Studienzeitraum von Woche 1 bis Woche 12 dargestellt.</p> <p>Baseline war dabei definiert als die durchschnittliche Anzahl der Inhalationen pro Tag im Zeitraum von entweder 6 Tagen vor Visite 2 oder dem Tag nach Visite 1 (je nachdem, was später kam) bis zum Tag von Visite 2.</p> <p>Die Auswertung erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) 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
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b>	niedrig	ja	unklar	ja	ja	Niedrig
<b>201316 (ITTG-Non-ICS)</b>	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	254
	Baseline [1]	
	n [2]	243
	Mittelwert	2,3
	SD	2,36

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	Median	1,7
	Min-Max	0-11
<b>Woche 1 - Woche 12 [1]</b>		
	n [2]	242
	Mittelwert	1,4
	SD	1,75
	Median	0,7
	Min-Max	0-9
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 - Woche 12</b>		
	n [3]	236
	LS-Mittelwert (SE)	1,4 (0,08)
	Differenz [4]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,1)
	p-Wert	0,379
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), TFH-Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall und Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline. [1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.15, Tabelle 2.16		

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	39
	<b>Baseline [1]</b>	
	n [2]	37
	Mittelwert	2,6
	SD	2,44
	Median	2,0

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
	Min-Max	0-9	0-11
	<b>Woche 1 - Woche 24 [1]</b>		
	n [2]	36	39
	Mittelwert	1,3	1,3
	SD	1,44	1,61
	Median	0,7	0,6
	Min-Max	0-6	0-7
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 - Woche 24</b>		
	n [3]	36	39
	LS-Mittelwert (SE)	1,3 (0,21)	1,3 (0,20)
	Differenz [4]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,7)	
	p-Wert	0,755	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH-Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall und Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline. [1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte		
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min-Max=Minimum-Maximum			
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.22, Tabelle 2.23			

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	509	508
	<b>Baseline [1]</b>		
	n [2]	491	493
	Mittelwert	2,5	2,6
	SD	2,66	2,67
	Median	1,9	2,0
	Min-Max	0-16	0-20

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
<b>Woche 1 - Woche 12 [1]</b>		
n [2]	491	492
Mittelwert	1,7	1,8
SD	2,13	2,13
Median	0,9	1,1
Min-Max	0-15	0-12
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 - Woche 12</b>		
n [3]	480	484
LS-Mittelwert (SE)	1,7 (0,06)	1,7 (0,06)
Differenz [4]	0,0	
95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,1)	
p-Wert	0,557	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), TFH-Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall und Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline. [1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: <sup>24</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.30, Tabelle 2.31		

### ITT-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 liegt eine stärkere Verbesserung hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag unter UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITTG-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 liegt eine geringere Verbesserung hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag unter UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

**ITT-Population**

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

**4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation - RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Studientage ohne Notfallmedikation

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Der Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurde durch den prozentualen Anteil der Tage bestimmt, an denen gar keine Verabreichung Notfallmedikation erfolgte. Diese wurden durch die Patienten in einem Tagebuch festgehalten.</p> <p>Der Endpunkt wurde beginnend mit der Baseline über den gesamten Studienzeitraum von 12 Wochen erhoben.</p> <p>Baseline war dabei definiert als der prozentuale Anteil von Tagen ohne Notfallmedikation im Zeitraum von entweder 6 Tagen vor Visite 2 oder dem Tag nach Visite 1 (je nachdem, was später kam) bis zum Tag von Visite 2.</p> <p>Die Auswertung erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.</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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studientage ohne Notfallmedikation 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
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b>	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig
<b>201316 (ITTG-Non-ICS)</b>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallmedikation ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
<b>201316</b>	N	254	273
	<b>Baseline [1]</b>		
	n [2]	243	262
	Mittelwert	35,2	33,7
	SD	40,97	40,24

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	Median	14,3
	Min-Max	0-100
<b>Woche 1 - Woche 12 [1]</b>		
	n [2]	242
	Mittelwert	53,4
	SD	41,88
	Median	62,6
	Min-Max	0-100
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 - Woche 12</b>		
	n [3]	236
	LS-Mittelwert (SE)	53,3 (1,93)
	Differenz [4]	3,5
	95% Konfidenzintervall	(-1,7; 8,7)
	p-Wert	0,187
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), TFH-Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall und Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline. [1] prozentualer Anteil der Tage, an denen keine Verabreichung von Notfallmedikation erfolgte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRS Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.28, Tabelle 2.29		

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	39
	<b>Baseline [1]</b>	
	n [2]	37
	Mittelwert	32,6
	SD	40,63
	Median	14,3
	Min-Max	0-100

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	<b>Woche 1 - Woche 24</b>	
n [2]	36	39
Mittelwert	52,9	55,7
SD	39,06	39,76
Median	56,6	70,7
Min-Max	0-100	0-100
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 - Woche 24</b>	
n [3]	36	39
LS-Mittelwert (SE)	53,4 (5,87)	55,6 (5,64)
Differenz [4]	-2,2	
95% Konfidenzintervall	(-18,7; 14,3)	
p-Wert	0,792	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH-Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall und Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline. [1] prozentualer Anteil der Tage, an denen keine Verabreichung von Notfallmedikation erfolgte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRS Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.35, Tabelle 2.36		

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	509	508
	<b>Baseline [1]</b>		
	n [2]	491	493
	Mittelwert	32,4	29,6
	SD	39,90	38,51
	Median	14,3	14,3
	Min-Max	0-100	0-100
	<b>Woche 1 - Woche 12</b>		
	n [2]	491	492

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
Mittelwert	48,0	44,5
SD	41,11	41,59
Median	47,6	33,3
Min-Max	0-100	0-100
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 - Woche 12</b>		
n [3]	480	484
LS-Mittelwert (SE)	46,9 (1,38)	46,0 (1,37)
Differenz [4]	0,9	
95% Konfidenzintervall	(-2,9; 4,7)	
p-Wert	0,651	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), TFH-Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall und Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline. [1] prozentualer Anteil der Tage, an denen keine Verabreichung von Notfallmedikation erfolgte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: <sup>24</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.32, Tabelle 2.33		

### ITT-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 liegt eine stärkere Verbesserung des prozentualen Anteils von Tagen ohne Notfallmedikation unter UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITTG-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 liegt eine geringere Verbesserung des prozentualen Anteils von Tagen ohne Notfallmedikation unter UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### **4.3.1.3.1.4 Endpunkt: COPD Exazerbationen**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von COPD Exazerbationen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
201316	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albutamol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide, und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz mit und ohne Hospitalisierung. COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert.</p> <p>Der Studienzeitraum für die Dokumentation von COPD Exazerbationen reichte vom Beginn der Studie (Pre-Screening, Visite 0) bis zur Beendigung der Follow-Up Studienphase.</p> <p>Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen.</p> <p>Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</li> <li>• Schwere Exazerbationen</li> </ul> <p>Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.</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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
<b>201316</b> <b>(ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)</b>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt COPD Exazerbationen sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
<b>201316</b>	N	254	273
	<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	22 (9)	18 (7)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>Odds Ratio</b>	1,34		

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 2,57)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,07
	95% Konfidenzintervall	(-2,47; 6,61)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,31
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 2,39)
	p-Wert	0,413
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test
	<b>Schwere Exazerbationen</b>	
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (1) 3 (1)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,08
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 5,38)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,08
	95% Konfidenzintervall	(-1,73; 1,90)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,07
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 5,28)
	p-Wert	1,000
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test
Quelle: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.39, Tabelle 3.40, Tabelle 3.41, Tabelle 3.55, Tabelle 3.56, Tabelle 3.57		

Tabelle 4-39: Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	39 39
	<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>	
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	7 (18) 6 (15)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,20
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 3,97)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,56
	95% Konfidenzintervall	(-13,97; 19,10)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	<b>Relatives Risiko</b>	1,17
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 3,16)
	p-Wert	1,000
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test
	<b>Schwere Exazerbationen</b>	
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (5)                      0
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	5,13
	95% Konfidenzintervall	(-1,79; 12,05)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	0,494
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test
NBB=nicht berechenbar, NB=nicht berichtet		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.71, Tabelle 3.72, Tabelle 3.73, Tabelle 3.84, Tabelle 3.85, Tabelle 3.86		

Tabelle 4-40: Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Population

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	509                      508
	<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>	
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	54 (11)                      41 (8)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,35
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 2,07)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,54
	95% Konfidenzintervall	(-1,04; 6,11)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,31
	95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,94)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	p-Wert	0,196
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test
<b>Schwere Exazerbationen</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (<1)                      8 (2)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	0,37
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,40)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,99
	95% Konfidenzintervall	(-2,26; 0,29)
	<b>Relatives Risiko</b>	0,37
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,40)
	p-Wert	0,144
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.33 , Tabelle 3.34, Tabelle 3.35, Tabelle 3.36, Tabelle 3.37, Tabelle 3.38		

### **Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad**

#### **ITT-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an Patienten mit einer Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

#### **ITTG-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an Patienten mit einer Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

#### **ITT-Population**

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

## **Schwere Exazerbationen**

### **ITT-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an Patienten mit schweren Exazerbationen für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### **ITTG-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 ist der Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen in dem Behandlungsarmen UMEC 62,5 sehr gering. In dem Behandlungsarm Tiotropium sind keine schweren Exazerbationen aufgetreten.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### **ITT-Population**

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### **4.3.1.3.1.5 Endpunkt: SGRQ Responder**

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von SGRQ Responder

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden</p> <p>Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient auf Papier, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline, V4 und V6 jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse für V6 (Woche 12; Tag 84) im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Gesamtscore von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p> <p>Für Patienten in der ITTG-Population erfolgte eine zusätzliche Auswertung für V10 (Woche 24; Tag 168) im Vergleich zu Baseline.</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 4-42: 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
201316 (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis

der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ Responder ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt SGRQ Responder sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	254	273
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Odds Ratio</b>		
	n [1]	250	269
	Responder n (%) [2]	121 (48)	128 (48)
	<b>Odds Ratio</b>	1,04	
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,47)	
	p-Wert	0,842	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	250	269
	Responder n (%) [2]	121 (48)	128 (48)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(-7,79; 9,42)	
	<b>Relatives Risiko*</b>	1,02	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,22)	
	p-Wert [4]	0,861	
	statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere). [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.	

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten	
	[4] p-Wert: Fisher's Exact Test	
* Bei Berücksichtigung aller Patienten (N=254/273) ergibt sich für das Relative Risiko: 1,02 (0,85; 1,22), p=0,930 (eigene Berechnungen)		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.41, Tabelle 2.42		
<sup>35</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.2		

Tabelle 4-44: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder – ITTG-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	39	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	38	
	Responder n (%) [2]	15 (39)	
	<b>Odds Ratio</b>	0,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,70)	
	p-Wert	0,414	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	38	
	Responder n (%) [2]	15 (39)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-9,24	
	95% Konfidenzintervall	(-31,33; 12,84)	
	<b>Relatives Risiko*</b>	0,81	
	95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,35)	
	p-Wert [4]	0,494	
	statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert, TFH-Population.	
		[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell	
		[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet.	
		[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten	
		[4] p-Wert: Fisher's Exact Test	
* Bei Berücksichtigung aller Patienten (N=39/39) ergibt sich für das Relative Risiko: 0,79 (0,47; 1,32), p=0,494 (eigene Berechnungen)			
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.52, Tabelle 2.53			
<sup>35</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.4			

Tabelle 4-45: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder – ITT-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	509	508
	<b>Baseline</b>		
	n [1]	498	501
	Mittelwert	45,15	45,15
	SD	17,567	17,908
	Median	45,92	44,37
	Min-Max	0,0-96,6	0,8-91,5
	<b>Woche 12</b>		
	n [1]	462	465
	Mittelwert	38,43	39,31
	SD	18,514	18,086
	Median	36,57	37,77
	Min-Max	1,1-89,1	3,7-97,3
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Odds Ratio</b>		
	n [2]	498	501
	Responder n (%) [3]	241 (48)	237 (47)
	<b>Odds Ratio</b>	1,05	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,35)	
	p-Wert	0,727	
	statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere). [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [3] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: <sup>24</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.42, Tabelle 2.43, Tabelle 2.48			

**ITT-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an SGRQ Respondern für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### **ITTG-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein niedrigerer Anteil an SGRQ Respondern für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### **ITT-Population**

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### **4.3.1.3.1.6 Endpunkt: CAT Responder**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von CAT Responder

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein vom Patienten ausgefülltes Instrument zur Messung des allgemeinen COPD-bezogenen Gesundheitszustands. Das Instrument besteht aus acht Items, von denen jedes als eine semantische Skala mit 6 Punkten dargestellt wird. Der CAT Score wird berechnet, indem die vorhandenen Scores der acht Items aufsummiert werden. Fehlende Werte auf einem Item werden mit dem Durchschnittswert der Items ohne fehlende Werte ersetzt.</p> <p>Der COPD-bezogene Gesundheitszustand wurde mit dem CAT zu Baseline, V4 (Woche 4, Tag 28) und V6 (Woche 12; Tag 84) jeweils vor der Spirometrie-Messung erhoben.</p> <p>CAT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einer Veränderung des CAT Scores zu Woche 12 im Vergleich zu zum CAT Baselinewert von mindestens -2 definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p> <p>Für Patienten in der ITTG-Population erfolgte eine zusätzliche Auswertung für V10 (Woche 24, Tag 168) im Vergleich zu Baseline.</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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CAT 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
<b>201316 (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)</b>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes CAT Responder ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt CAT Responder sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	254	273
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	254	273
	Responder n (%) [2]	129 (51)	114 (42)
	<b>Odds Ratio</b>	1,44	
	95% Konfidenzintervall	(1,01; 2,04)	
	p-Wert	0,044	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	254	273
	Responder n (%) [2]	129 (51)	114 (42)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	9,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 17,52)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,22	
	95% Konfidenzintervall	(1,01; 1,46)	
	p-Wert [4]	0,044	
	statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).	
		[1] Anzahl der Patienten Baselinewerten und mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell	
		[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.	
		[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten	

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	[4] p-Wert: Fisher's Exact Test	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.61, Tabelle 2.62		

Tabelle 4-49: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	39	39
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	39	39
	Responder n (%) [2]	20 (51)	16 (41)
	<b>Odds Ratio</b>	1,45	
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 3,59)	
	p-Wert	0,425	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	39	39
	Responder n (%) [2]	20 (51)	16 (41)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	10,26	
	95% Konfidenzintervall	(-11,75; 32,27)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,25	
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 2,03)	
	p-Wert [4]	0,496	
	statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert und TFH-Population	
		[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell	
		[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet.	
		[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten	
		[4] p-Wert: Fisher's Exact Test	
Quelle: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.72, Tabelle 2.73			

Tabelle 4-50: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITT-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	509	508
	<b>Baseline</b>		
	n [1]	509	508
	Mittelwert	17,66	17,71
	SD	7,080	7,369
	Median	17,00	17,00
	Min-Max	1,0-40,0	1,0-39,0
	<b>Woche 12</b>		
	n [1]	471	477
	Mittelwert	15,69	15,93
	SD	7,343	7,137
	Median	15,00	16,00
	Min-Max	1,0-38,0	0,0-40,0
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [2]	509	508
	Responder n (%) [3]	253 (50)	228 (45)
	<b>Odds Ratio</b>	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,96; 1,60)	
	p-Wert	0,104	
	statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere). [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [3] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: <sup>24</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.49, Tabelle 2.50, Tabelle 2.52			

**ITT-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an CAT Respondern für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt einen statistisch signifikanten ( $p < 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium zugunsten von UMEC 62,5.

### **ITTG-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an CAT Respondern für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### **ITT-Population**

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

### **4.3.1.3.1.7 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT**

#### **4.3.1.3.1.7.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfcentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p> <p>Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.</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 4-52: 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
201316 (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis

der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	254	273
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	85 (33)	78 (29)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,82)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	4,89	
	95% Konfidenzintervall	(-3,01; 12,79)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,17	
	95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,51)	
	p-Wert	0,258	
statistische Methodik p-Wert: Fisher's Exact Test			
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.100, Tabelle 3.101, Tabelle 3.102			

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – ITTG-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	39	39
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der	22 (56)	19 (49)



Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### **ITTG-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### **ITT-Population**

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### **4.3.1.3.1.7.2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT**

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

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten, die eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) gezählt.</p> <p>Die Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p> <p>Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.</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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) 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
201316 (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	254	273
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	12 (5)	6 (2)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	2,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,82; 5,97)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,53	
	95% Konfidenzintervall	(-0,61; 5,66)	
	<b>Relatives Risiko</b>	2,15	
	95% Konfidenzintervall	(0,82; 5,64)	
	p-Wert	0,149	
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test	
	Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.100, Tabelle 3.101, Tabelle 3.102		

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITTG-Non-ICS-Population	UMEC 62,5	Tiotropium
		<b>201316</b>	<b>N</b>
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (10)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
<b>Odds Ratio</b>		NBB	
95% Konfidenzintervall		NBB	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>		10,26	
95% Konfidenzintervall		(0,73; 19,78)	
<b>Relatives Risiko</b>		NBB	
95% Konfidenzintervall		NBB	
p-Wert*		0,115	
statistische Methodik		p-Wert: Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnungen			
Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.116, Tabelle 3.117, Tabelle 3.118			

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Population

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Population	UMEC 62,5	Tiotropium
		<b>201316</b>	<b>N</b>
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	17 (3)	14 (3)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
<b>Odds Ratio</b>		1,22	
95% Konfidenzintervall		(0,59; 2,50)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>		0,58	
95% Konfidenzintervall		(-1,53; 2,70)	
<b>Relatives Risiko</b>		1,21	
95% Konfidenzintervall		(0,60; 2,43)	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	p-Wert	0,716
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.97, Tabelle 3.98, Tabelle 3.99		

### ITT-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITTG-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 ist der Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation in dem Behandlungsarmen UMEC 62,5 sehr gering. In dem Behandlungsarm Tiotropium sind keine SUE während Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

**4.3.1.3.1.7.3 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT**

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

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen waren definiert durch alle Studienabbrüche die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgten, unabhängig davon, ob bei dem unerwünschten Ereignis ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p> <p>Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.</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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
201316 (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	254
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	7 (3)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,52
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 4,85)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,92
	95% Konfidenzintervall	(-1,64; 3,49)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,50
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 4,68)
	p-Wert	0,566
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test

Quellen: <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015): Tabelle 3.100, Tabelle 3.101, Tabelle 3.102

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITTG-Non-ICS-Population		
		UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	39	39
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (5)	1 (3)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	2,05	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 23,63)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,56	
	95% Konfidenzintervall	(-5,95; 11,08)	
	<b>Relatives Risiko</b>	2,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 21,16)	
	p-Wert	1,000	
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test	
	Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015): Tabelle 3.116, Tabelle 3.117, Tabelle 3.118		

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Population		
		UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	509	508
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	10 (2)	9 (2)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,11	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 2,76)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,19	
	95% Konfidenzintervall	(-1,47; 1,86)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,11	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 2,71)	
	p-Wert	1,000	
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test	
	Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015): Tabelle 3.97, Tabelle 3.98, Tabelle 3.99		

**ITT-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil der Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

**ITTG-Non-ICS-Population**

In der Studie 201316 liegt ein höherer Anteil der Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für UMEC 62,5 im Vergleich zu Tiotropium vor.

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

**ITT-Population**

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

**4.3.1.3.1.7.4 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT**

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

*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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
201316	<p>Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Kardiovaskuläre Ereignisse: Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankung, Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Ebenso Pneumonie und Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie).</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p> <p>Die Auswertung wurde für die 12-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (ITTG) verlängerte, 24-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.</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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 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
201316 (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 201316 handelte es sich um eine doppel-blinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der

Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergibt sich in keiner der für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen ein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind für die ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population und ITT-Population dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Non-ICS-Population		
		UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	254	273
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	4 (2)	4 (1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,08	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 4,35)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,11	
	95% Konfidenzintervall	(-1,98; 2,20)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,07	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 4,25)	
	p-Wert	1,000	
<b>Herzrhythmusstörungen</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	3 (1)	2 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,62	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 9,77)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,45	
	95% Konfidenzintervall	(-1,22; 2,12)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,61	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 9,57)	
	p-Wert	0,676	
<b>Herzinsuffizienz</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	p-Wert	NBB
<b>Ischämische Herzerkrankung</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (<1)
		1 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,08
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 17,28)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,03
	95% Konfidenzintervall	(-1,02; 1,08)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,07
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 17,09)
	p-Wert	1,000
<b>Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0
		1 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,37
	95% Konfidenzintervall	(-1,08; 0,35)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert*	1,000
<b>Pneumonie</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (<1)
		1 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,08
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 17,28)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,03
	95% Konfidenzintervall	(-1,02; 1,08)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,07
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 17,09)
	p-Wert	1,000
<b>Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)</b>		

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (<1)	1 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>Odds Ratio</b>	2,16	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 23,95)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,42	
95% Konfidenzintervall	(-0,88; 1,72)	
<b>Relatives Risiko</b>	2,15	
95% Konfidenzintervall	(0,20; 23,56)	
p-Wert	0,611	
statistische Methodik p-Wert: Fisher's Exact Test		
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berechnet; * Eigene Berechnungen		
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.100, Tabelle 3.101, Tabelle 3.102		

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITTG-Non-ICS-Population		
		UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	39	39
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (3)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,56	
	95% Konfidenzintervall	(-2,40; 7,52)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert*	1,000	
<b>Herzrhythmusstörungen</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
<b>Herzinsuffizienz</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (3)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,56	
	95% Konfidenzintervall	(-2,40; 7,52)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	p-Wert*	1,000
<b>Ischämische Herzerkrankung</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0
		0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
<b>Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0
		0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
<b>Pneumonie</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (3)
		0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,56
	95% Konfidenzintervall	(-2,40; 7,52)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert*	1,000
<b>Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)</b>		

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (5)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
<b>Odds Ratio</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	5,13	
95% Konfidenzintervall	(-1,79; 12,05)	
<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	0,494	
statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berechnet; * Eigene Berechnungen		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.116, Tabelle 3.117, Tabelle 3.118		

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population		
		UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	509	508
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	9 (2)	10 (2)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	0,90	
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 2,22)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,20	
	95% Konfidenzintervall	(-1,86; 1,46)	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,90	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 2,19)	
	p-Wert	0,822	
<b>Herzrhythmusstörungen</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	7 (1)	3 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	2,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 9,13)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,78	
	95% Konfidenzintervall	(-0,43; 2,00)	
	<b>Relatives Risiko</b>	2,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 8,96)	
	p-Wert	0,341	
<b>Herzinsuffizienz</b>			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	3 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,59	
	95% Konfidenzintervall	(-1,26; 0,08)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	p-Wert*	0,124
<b>Ischämische Herzerkrankung</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (<1)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 7,11)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,77; 0,77)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 7,06)
	p-Wert	1,000
<b>Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,39
	95% Konfidenzintervall	(-0,94; 0,15)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert*	0,249
<b>Pneumonie</b>		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (<1)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 7,11)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,77; 0,77)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 7,06)
	p-Wert	1,000
<b>Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)</b>		

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	5 (<1)	3 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>Odds Ratio</b>	1,67	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 7,02)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,39	
95% Konfidenzintervall	(-0,69; 1,48)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,66	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 6,92)	
p-Wert	0,725	
statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnungen		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.97, Tabelle 3.98, Tabelle 3.99		

### ITT-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 ist der Anteil der Patienten mit folgenden unerwünschten Ereignissen sehr gering bzw. diese sind nicht aufgetreten: Kardiovaskuläre Ereignisse, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankung, Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Pneumonie und Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie).

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITTG-Non-ICS-Population

In der Studie 201316 ist der Anteil der Patienten mit folgenden unerwünschten Ereignissen sehr gering bzw. diese sind nicht aufgetreten: Kardiovaskuläre Ereignisse, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankung, Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Pneumonie und Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie).

Die Studie 201316 zeigt keinen statistisch signifikanten ( $p \geq 0,05$ ) Behandlungsunterschied zwischen UMEC 62,5 und Tiotropium.

### ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-Non-ICS-Population und ITTG-Non-ICS-Population vergleichbar.

*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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### **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.*

Für das vorliegende Dossier wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen basierend auf der für den Nachweis des Zusatznutzens relevanten Population, der ITT-Non-ICS-Population, durchgeführt und dargestellt.

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie, in der Umeclidinium mit Tiotropium verglichen wurde, identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### **4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT**

##### **4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen: Mortalität - RCT – ITT-Non-ICS-Population**

In der ITT-Non-ICS-Population traten insgesamt zwei tödliche UEs auf, beide im Tiotropium-Behandlungsarm. Im UMEC-Behandlungsarm ist kein tödliches UE aufgetreten.

Die tödlichen unerwünschten Ereignisse waren für einen Patienten (59 Jahre, männlich, aus Russland, Behandlungsarm: Tiotropium 18 mcg) eine Alkoholvergiftung, für den zweiten Patienten (49 Jahre, männlich, aus Südafrika, Behandlungsarm: Tiotropium 18 mcg) ein Krampfanfall bei einem Patienten mit einem bekannten Anfallsleiden. Weitere Details zu den Patienten mit tödlichen UEs finden sich im Studienbericht (<sup>24</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Kapitel 8.2.1 und 11.1).

Auf Grund der geringen Anzahl an Todesfällen wird hier auf eine ausführliche Darstellung der Subgruppen für die Mortalität verzichtet.

##### **4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen: Mortalität - RCT – ITTG-Non-ICS-Population**

In der ITTG-Non-ICS-Population sind keine tödlichen UEs aufgetreten, deshalb wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen: TDI Responder - RCT**

##### **4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen: TDI Responder - RCT – ITT-Non-ICS-Population**

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	254
	Population	ITT-Non-ICS-Population

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter	
<b>≤65 Jahre</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [1]	147	168
Responder n (%) [2]	72 (49)	92 (55)
<b>Odds Ratio</b>	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,30)	
p-Wert	0,414	
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	147	168
Responder n (%) [2]	72 (49)	92 (55)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-5,78	
95% Konfidenzintervall	(-16,83; 5,26)	
<b>Relatives Risiko</b>	0,89	
95% Konfidenzintervall	(0,72; 1,11)	
p-Wert [4]	0,312	
<b>&gt;65 Jahre</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [1]	106	103
Responder n (%) [2]	58 (55)	57 (55)
<b>Odds Ratio</b>	0,90	
95% Konfidenzintervall	(0,51; 1,58)	
p-Wert	0,720	
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	106	103
Responder n (%) [2]	58 (55)	57 (55)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,62	
95% Konfidenzintervall	(-14,11; 12,87)	
<b>Relatives Risiko</b>	0,99	
95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,26)	
p-Wert [4]	>0,999	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
p-Wert [5]	0,802	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere). [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) und auswertbaren Daten	

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter
	<p>für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert (BDI) und einem TDI Focal Score von mindestens 1. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI)</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>
Quellen: (8) GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.3, Tabelle 2.4, Tabelle 2.11	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	182	194
	Responder n (%) [2]	100 (55)	110 (57)
	<b>Odds Ratio</b>	0,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,42)	
	p-Wert	0,786	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	182	194
	Responder n (%) [2]	100 (55)	110 (57)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-1,76	
	95% Konfidenzintervall	(-11,80; 8,29)	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,16)	
	p-Wert [4]	0,756	
<b>Weiblich</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht		
	n [1]	71	77
	Responder n (%) [2]	30 (42)	39 (51)
	<b>Odds Ratio</b>	0,70	
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,37)	
	p-Wert	0,292	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	71	77
	Responder n (%) [2]	30 (42)	39 (51)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-8,40	
	95% Konfidenzintervall	(-24,42; 7,63)	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,83	
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 1,18)	
	p-Wert [4]	0,327	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			
	p-Wert [5]	0,432	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert (BDI) und einem TDI Focal Score von mindestens 1. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI)</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>		
Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.5, Tabelle 2.6, Tabelle 2.11			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Region		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Deutschland</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>			
n [1]	39	38	
Responder n (%) [2]	16 (41)	11 (29)	
<b>Odds Ratio</b>	1,84		
95% Konfidenzintervall	(0,69; 4,91)		
p-Wert	0,223		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	39	38	
Responder n (%) [2]	16 (41)	11 (29)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	12,08		
95% Konfidenzintervall	(-9,05; 33,20)		
<b>Relatives Risiko</b>	1,42		
95% Konfidenzintervall	(0,76; 2,65)		
p-Wert [4]	0,341		
<b>Nicht Deutschland</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>			
n [1]	214	233	
Responder n (%) [2]	114 (53)	138 (59)	
<b>Odds Ratio</b>	0,78		
95% Konfidenzintervall	(0,54; 1,14)		
p-Wert	0,199		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	214	233	
Responder n (%) [2]	114 (53)	138 (59)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-5,96		
95% Konfidenzintervall	(-15,15; 3,24)		
<b>Relatives Risiko</b>	0,90		
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,06)		

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Region	
	p-Wert [4]	0,216
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>		
	p-Wert [5]	0,120
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, TFH Population. [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert (BDI) und einem TDI Focal Score von mindestens 1. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
Quellen: (8) GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.7, Tabelle 2.8, Tabelle 2.11		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe <math>\leq</math> II</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>			
	n [1]	159	167
	Responder n (%) [2]	82 (52)	105 (63)
	<b>Odds Ratio</b>	0,63	
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 0,99)	
	p-Wert	0,047	
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
	n [3]	159	167
	Responder n (%) [2]	82 (52)	105 (63)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-11,30	
	95% Konfidenzintervall	(-21,98; -0,62)	

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,82
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 0,99)
	p-Wert [4]	0,044
<b>GOLD Stufe <math>\geq</math>III</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>	
	n [1]	94                      104
	Responder n (%) [2]	48 (51)                      44 (42)
	<b>Odds Ratio</b>	1,51
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 2,70)
	p-Wert	0,166
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
	n [3]	94                      104
	Responder n (%) [2]	48 (51)                      44 (42)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	8,76
	95% Konfidenzintervall	(-5,11; 22,62)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,21
	95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,63)
	p-Wert [4]	0,254
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe <math>\leq</math>II vs. GOLD Stufe <math>\geq</math>III)</b>		
	p-Wert [5]	0,035
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere). [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert (BDI) und einem TDI Focal Score von mindestens 1. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten (BDI) [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015): Tabelle 2.9, Tabelle 2.10, Tabelle 2.11		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab einen Hinweis ( $p < 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Während in der Subgruppe der Patienten mit GOLD Stufe  $\leq$ II im UMEC-Behandlungsarm mit 52% weniger Responder als im Tiotropium-Behandlungsarm (63%) beobachtet wurden

(RR=0,82), wurde in der Subgruppe der Patienten mit GOLD Stufe  $\geq$ III im UMEC-Behandlungsarm mit 51% mehr Responder als im Tiotropium-Behandlungsarm (42%) beobachtet (RR=1,21).

Hier ist die multiple Testproblematik zu beachten, bei der es zu erwarten ist, dass bei einer Vielzahl von durchgeführten Interaktionstests einzelne positive Testergebnisse auftreten.

Von einem pharmakodynamischen Standpunkt aus gesehen ließe sich darüber hinaus nur schwer erklären, wieso ein Vertreter einer Substanzklasse bei einem leichten Krankheitsstadium besser, bei einem schweren Krankheitsstadium hingegen schlechter wirken sollte als ein anderer.

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen: TDI Responder - RCT – ITTG-Non-ICS-Population

Der Endpunkt TDI Responder wurden in der ITTG- Non-ICS-Population nicht erhoben – daher konnten keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Notfallmedikation – RCT

##### 4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen: Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – RCT

##### 4.3.1.3.2.3.1.1 Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – RCT – ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	n [1]	138	164
	LS Mittelwert (SE)	1,5 (0,10)	1,5 (0,10)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>			
	Differenz [2]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,3)	
	p-Wert	0,934	

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter		
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	n [1]	98	93
	LS Mittelwert (SE)	1,4 (0,13)	1,5 (0,13)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>			
	Differenz [2]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,2)	
	p-Wert	0,531	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>			
	p-Wert [3]	0,388	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm		
SE=Standard Error (Standardfehler)			
Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.17, Tabelle 2.21			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	170	188
	LS Mittelwert (SE)	1,3 (0,09)	1,4 (0,09)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>			
	Differenz [2]	-0,1	

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Geschlecht	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,2)
	p-Wert	0,470
<b>Weiblich</b>		
	n [1]	66                      69
	LS Mittelwert (SE)	1,5 (0,16)                      1,7 (0,16)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>		
	Differenz [2]	-0,2
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,2)
	p-Wert	0,375
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>		
	p-Wert [3]	0,633
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
SE=Standard Error (Standardfehler)		
Quellen:®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.18, Tabelle 2.21		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Region	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254                      273
	Population	ITT-Non-ICS-Population
<b>Deutschland</b>		
	n [1]	36                      33
	LS Mittelwert (SE)	1,2 (0,22)                      1,3 (0,21)

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Region	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>	
	Differenz [2]	0,0
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,5)
	p-Wert	0,872
<b>Nicht Deutschland</b>		
	n [1]	200                      218
	LS Mittelwert (SE)	1,5 (0,09)                      1,6 (0,08)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 Woche 12</b>	
	Differenz [2]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,1)
	p-Wert	0,388
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>		
	p-Wert [3]	0,801
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
SE=Standard Error (Standardfehler)		
Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.19, Tabelle 2.21		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	148	157

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien	
	LS Mittelwert (SE)	1,4 (0,10)      1,4 (0,09)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>	
	Differenz [2]	0,0
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,2)
	p-Wert	0,769
<b>GOLD Stufe ≥III</b>		
	n [1]	88      100
	LS Mittelwert (SE)	1,5 (0,14)      1,6 (0,14)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>	
	Differenz [2]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,2)
	p-Wert	0,469
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>		
	p-Wert [3]	0,800
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
SE=Standard Error (Standardfehler)		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.20, Tabelle 2.21		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.3.1.2 Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – RCT – ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter
--------	--

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	n [1]	23	26
	LS Mittelwert (SE)	1,0 (0,23)	1,4 (0,22)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>		
	Differenz [2]	-0,4	
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 0,1)	
	p-Wert	0,137	
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	n [1]	13	13
	LS Mittelwert (SE)	1,7 (0,44)	1,2 (0,42)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 Woche 24</b>		
	Differenz [2]	0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-0,8; 1,8)	
	p-Wert	0,426	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>			
	p-Wert [3]	0,080	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm		
SE=Standard Error (Standardfehler)			
Quellen: (°GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.24, Tabelle 2.27			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	23	19
	LS Mittelwert (SE)	1,4 (0,31)	1,2 (0,35)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>		
	Differenz [2]	0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,8; 1,1)	
	p-Wert	0,734	
<b>Weiblich</b>			
	n [1]	13	20
	LS Mittelwert (SE)	1,3 (0,27)	1,2 (0,23)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>		
	Differenz [2]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,8)	
	p-Wert	0,774	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			
	p-Wert [3]	0,818	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm		
SE=Standard Error (Standardfehler)			
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.25, Tabelle 2.27			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	22	23
	LS Mittelwert (SE)	0,9 (0,20)	1,0 (0,20)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>			
	Differenz [2]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,5)	
	p-Wert	0,793	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	14	16
	LS Mittelwert (SE)	2,0 (0,38)	1,5 (0,38)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>			
	Differenz [2]	0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 1,5)	
	p-Wert	0,349	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,300	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm		
SE=Standard Error (Standardfehler)			
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.26, Tabelle 2.27			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region

(Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen: Studientage ohne Notfallmedikation – RCT

##### 4.3.1.3.2.3.2.1 Subgruppenanalysen: Studientage ohne Notfallmedikation – RCT - ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%)– ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Alter		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	n [1]	138	164
	LS Mittelwert (SE)	52,0 (2,57)	51,1 (2,35)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>		
	Differenz [2]	0,9	
	95% Konfidenzintervall	(-5,9; 7,8)	
	p-Wert	0,792	
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	n [1]	98	93
	LS Mittelwert (SE)	54,9 (2,97)	47,5 (3,04)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>		
	Differenz [2]	7,4	
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 15,8)	
	p-Wert	0,085	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>			
	p-Wert [3]	0,219	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und		

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Alter
Interaktionsterm	
SE=Standard Error (Standardfehler)	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.30, Tabelle 2.34	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	170	188
	LS Mittelwert (SE)	53,9 (2,18)	50,6 (2,08)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>		
	Differenz [2]	3,3	
	95% Konfidenzintervall	(-2,6; 9,2)	
	p-Wert	0,272	
<b>Weiblich</b>			
	n [1]	66	69
	LS Mittelwert (SE)	52,0 (4,05)	46,6 (3,93)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>		
	Differenz [2]	5,4	
	95% Konfidenzintervall	(-6,0; 16,7)	
	p-Wert	0,352	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			
	p-Wert [3]	0,814	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und		

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht
Interaktionsterm	
SE=Standard Error (Standardfehler)	
Quellen:( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.31, Tabelle 2.34	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Region		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Deutschland</b>			
	n [1]	36	39
	LS Mittelwert (SE)	55,8 (5,77)	55,7 (5,56)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>			
	Differenz [2]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-15,9; 16,1)	
	p-Wert	0,987	
<b>Nicht Deutschland</b>			
	n [1]	200	218
	LS Mittelwert (SE)	52,6 (2,01)	48,4 (1,92)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>			
	Differenz [2]	4,2	
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; 9,7)	
	p-Wert	0,127	
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>			
	p-Wert [3]	0,439	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und		

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Region
Interaktionsterm	
SE=Standard Error (Standardfehler)	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.32, Tabelle 2.34	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	148	157
	LS Mittelwert (SE)	54,4 (2,37)	52,2 (2,32)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>			
	Differenz [2]	2,2	
	95% Konfidenzintervall	(-4,3; 8,7)	
	p-Wert	0,503	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	88	100
	LS Mittelwert (SE)	51,4 (3,34)	47,1 (3,25)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 12</b>			
	Differenz [2]	4,3	
	95% Konfidenzintervall	(-4,7; 13,3)	
	p-Wert	0,349	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,612	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm		

<b>Studie</b>	<b>Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien</b>
SE=Standard Error (Standardfehler)	
Quellen: (8) GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.33, Tabelle 2.34	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen: Studientage ohne Notfallmedikation – RCT - ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%)– ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

<b>Studie</b>	<b>Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Alter</b>	
<b>201316</b>		
	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	39	39
Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>		
n [1]	23	26
LS Mittelwert (SE)	57,6 (6,97)	54,5 (6,50)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>		
Differenz [2]	3,1	
95% Konfidenzintervall	(-16,8; 22,9)	
p-Wert	0,758	
<b>&gt;65 Jahre</b>		
n [1]	13	13
LS Mittelwert (SE)	45,1 (12,16)	57,0 (12,22)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>		
Differenz [2]	-11,9	
95% Konfidenzintervall	(-49,6; 25,8)	
p-Wert	0,520	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
p-Wert [3]	0,746	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im	

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Alter
	MMRM Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.37, Tabelle 2.40	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	23	19
	LS Mittelwert (SE)	53,9 (7,04)	55,1 (7,73)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>			
	Differenz [2]	-1,2	
	95% Konfidenzintervall	(-22,9; 20,5)	
	p-Wert	0,910	
<b>Weiblich</b>			
	n [1]	13	20
	LS Mittelwert (SE)	49,4 (10,87)	56,2 (8,58)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>			
	Differenz [2]	-6,8	
	95% Konfidenzintervall	(-37,0; 23,3)	
	p-Wert	0,646	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			
	p-Wert [3]	0,969	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im		

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht
	MMRM Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.38, Tabelle 2.40	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	22	23
	LS Mittelwert (SE)	62,2 (7,20)	60,8 (7,24)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>			
	Differenz [2]	1,4	
	95% Konfidenzintervall	(-19,9; 22,7)	
	p-Wert	0,896	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	14	16
	LS Mittelwert (SE)	40,6 (10,51)	50,0 (11,49)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1 – Woche 24</b>			
	Differenz [2]	-9,4	
	95% Konfidenzintervall	(-43,5; 24,8)	
	p-Wert	0,577	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,554	
statistische Methodik	MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline, TFH Population, 4-Wochen-Erhebungsintervall, Interaktionsterm für 4-Wochen-Erhebungsintervall und Baseline [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigen MMRM Modell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm		
SE=Standard Error (Standardfehler)			
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.39, Tabelle 2.40			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region

(Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen - RCT

##### 4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen – RCT - ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Alter	
201316	UMEC 62,5	Tiotropium
N	254	273
Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>		
<b>≤65 Jahre</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
n [1]	148	168
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	14 (9)	14 (8)
<b>Odds Ratio</b>	1,15	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 2,50)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,13	
95% Konfidenzintervall	(-5,17; 7,43)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,14	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 2,30)	
p-Wert [2]	0,843	
<b>&gt;65 Jahre</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
n [1]	106	105
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (8)	4 (4)
<b>Odds Ratio</b>	2,06	
95% Konfidenzintervall	(0,60; 7,07)	

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Alter	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	3,74
	95% Konfidenzintervall	(-2,48; 9,96)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,98
	95% Konfidenzintervall	(0,62; 6,38)
	p-Wert [2]	0,374
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
	p-Wert [3]	0,397
<b>Schwere Exazerbationen</b>		
<b>≤65 Jahre</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	n [1]	148
		168
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (1)
		3 (2)
	<b>Odds Ratio</b>	0,75
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 4,57)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,43
	95% Konfidenzintervall	(-3,17; 2,30)
	<b>Relatives Risiko</b>	0,76
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 4,47)
	p-Wert [2]	1,000
<b>&gt;65 Jahre</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	n [1]	106
		105
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1)
		0
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,94
	95% Konfidenzintervall	(-0,90; 2,78)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert [2]*	1,000
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
	p-Wert [3]	0,958**

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Alter
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus dem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnungen ** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da im Tiotropium-Behandlungsarm der Subgruppe >65 Jahre kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.42, Tabelle 3.43, Tabelle 3.44, Tabelle 3.54, Tabelle 3.58, Tabelle 3.59, Tabelle 3.60, Tabelle 3.70	

Die durchgeführten Interaktionstests ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Geschlecht		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>			
<b>Männlich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	n [1]	183	195
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (4)	12 (6)
	<b>Odds Ratio</b>	0,70	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,75)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-1,78	
	95% Konfidenzintervall	(-6,27; 2,71)	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,71	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 1,70)	
	p-Wert [2]	0,496	
<b>Weiblich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	n [1]	71	78

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Geschlecht	
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	14 (20)	6 (8)
<b>Odds Ratio</b>	2,95	
95% Konfidenzintervall	(1,07; 8,15)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	12,03	
95% Konfidenzintervall	(1,04; 23,01)	
<b>Relatives Risiko</b>	2,56	
95% Konfidenzintervall	(1,04; 6,31)	
p-Wert [2]	0,052	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>		
p-Wert [3]	0,019	
<b>Schwere Exazerbationen</b>		
<b>Männlich</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
n [1]	183	195
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (1)	1 (<1)
<b>Odds Ratio</b>	2,14	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 23,84)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,58	
95% Konfidenzintervall	(-1,23; 2,39)	
<b>Relatives Risiko</b>	2,13	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 23,30)	
p-Wert [2]	0,612	
<b>Weiblich</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
n [1]	71	78
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (1)	2 (3)
<b>Odds Ratio</b>	0,54	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 6,12)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-1,16	
95% Konfidenzintervall	(-5,61; 3,30)	

Studie		Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Geschlecht	
		<b>Relatives Risiko</b>	0,55
		95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,93)
		p-Wert [2]	1,000
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
		p-Wert [3]	0,462*
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.		
* p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da in beiden Behandlungsarmen nur sehr wenige Ereignisse beobachtet wurden und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.45, Tabelle 3.46, Tabelle 3.47, Tabelle 3.54, Tabelle 3.61, Tabelle 3.62, Tabelle 3.63, Tabelle 3.70			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab für Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad einen Hinweis ( $p < 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

Während in der Subgruppe der männlichen Patienten die Rate der Patienten, die eine Exazerbation mit mittlerem Schweregrad entwickelten, im UMEC-Behandlungsarm bei 4% im Vergleich zu 6% im Tiotropium-Behandlungsarm lag ( $RR=0,71$ ), wurden in der Subgruppe der weiblichen Patienten im UMEC-Behandlungsarm eine Rate von 20% im Vergleich zu 8% im Tiotropium-Behandlungsarm beobachtet ( $RR=2,56$ ).

Der durchgeführte Interaktionstest ergab für schwere Exazerbationen keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht. Dies spricht ebenfalls dafür, dass es sich bei den medizinisch nur schwer erklärbaren gegenläufigen Effekten, die nur bei mittelschweren Exazerbationen gefunden wurden, um eine Folge des multiplen Testens handelt.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie		Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Region	
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>			
<b>Deutschland</b>			

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Region	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
n [1]	39	39
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (10)	4 (10)
<b>Odds Ratio</b>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 4,32)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-13,47; 13,47)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,27; 3,72)	
p-Wert [2]	1,000	
<b>Nicht Deutschland</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
n [1]	215	234
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	18 (8)	14 (6)
<b>Odds Ratio</b>	1,44	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 2,96)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,39	
95% Konfidenzintervall	(-2,40; 7,18)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,40	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 2,74)	
p-Wert [2]	0,362	
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>		
p-Wert [3]	0,698	
<b>Schwere Exazerbationen</b>		
<b>Deutschland</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
n [1]	39	39
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
<b>Odds Ratio</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	

<b>Studie</b>		<b>Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Region</b>	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]	NBB	
<b>Nicht Deutschland</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	n [1]	215	234
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (1)	3 (1)
	<b>Odds Ratio</b>	1,09	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 5,46)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,11	
	95% Konfidenzintervall	(-2,02; 2,24)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,09	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 5,33)	
	p-Wert [2]	1,000	
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>			
	p-Wert [3]	1,000*	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.		
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berichtet * p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da in der Subgruppe Deutschland in keinem Behandlungsarm ein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.48, Tabelle 3.49, Tabelle 3.50, Tabelle 3.54, Tabelle 3.64, Tabelle 3.65, Tabelle 3.66, Tabelle 3.70			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

<b>Studie</b>		<b>Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach GOLD Kriterien</b>	
---------------	--	--	--

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>			
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	n [1]	159	169
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	12 (8)	11 (7)
	<b>Odds Ratio</b>	1,17	
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 2,74)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,04	
	95% Konfidenzintervall	(-4,50; 6,58)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 2,55)	
	p-Wert [2]	0,830	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	n [1]	95	104
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (11)	7 (7)
	<b>Odds Ratio</b>	1,63	
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 4,47)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	3,80	
	95% Konfidenzintervall	(-4,03; 11,62)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,62; 3,94)	
	p-Wert [2]	0,448	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,600	
<b>Schwere Exazerbationen</b>			
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	n [1]	159	169

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach GOLD Kriterien	
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1)                      2 (1)
	<b>Odds Ratio</b>	0,53
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,89)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,55
	95% Konfidenzintervall	(-2,60; 1,49)
	<b>Relatives Risiko</b>	0,53
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,80)
	p-Wert [2]	1,000
<b>GOLD Stufe ≥III</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	n [1]	95                      104
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (2)                      1 (<1)
	<b>Odds Ratio</b>	2,22
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 24,83)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,14
	95% Konfidenzintervall	(-2,30; 4,59)
	<b>Relatives Risiko</b>	2,19
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 23,76)
	p-Wert [2]	0,607
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>		
	p-Wert [3]	0,444*
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
* p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da in beiden Behandlungsarmen nur sehr wenige Ereignisse beobachtet wurden und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist.		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.51, Tabelle 3.52, Tabelle 3.53, Tabelle 3.54, Tabelle 3.67, Tabelle 3.68, Tabelle 3.69, Tabelle 3.70		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.4.2 Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen – RCT - ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Alter		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>			
<b>≤65 Jahre</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
n [1]	26	26	
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (8)	3 (12)	
<b>Odds Ratio</b>	0,64		
95% Konfidenzintervall	(0,10; 4,18)		
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-3,85		
95% Konfidenzintervall	(-19,84; 12,15)		
<b>Relatives Risiko</b>	0,67		
95% Konfidenzintervall	(0,12; 3,67)		
p-Wert [2]	1,000		
<b>&gt;65 Jahre</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
n [1]	13	13	
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (38)	3 (23)	
<b>Odds Ratio</b>	2,08		
95% Konfidenzintervall	(0,38; 11,48)		
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	15,38		
95% Konfidenzintervall	(-19,60; 50,37)		
<b>Relatives Risiko</b>	1,67		
95% Konfidenzintervall	(0,50; 5,57)		
p-Wert [2]	0,673		
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>			

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Alter	
	p-Wert [3]	0,356
<b>Schwere Exazerbationen</b>		
<b>≤65 Jahre</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>	
n [1]	26	26
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
<b>Odds Ratio</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert [2]	NBB	
<b>&gt;65 Jahre</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>	
n [1]	13	13
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (15)	0
<b>Odds Ratio</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	15,38	
95% Konfidenzintervall	(-4,23; 35,00)	
<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert [2]*	0,480	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
	p-Wert [3]	0,963**
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Alter
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berichtet; * Eigene Berechnungen	
** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da in der Subgruppe ≤65 Jahre in beiden Behandlungsarmen und im Tiotropium-Behandlungsarm der Subgruppe > 65 Jahre jeweils kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist.	
Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.74, Tabelle 3.75, Tabelle 3.76, Tabelle 3.83, Tabelle 3.87, Tabelle 3.88, Tabelle 3.89, Tabelle 3.96	

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>			
<b>Männlich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	n [1]	25	19
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (20)	4 (21)
	<b>Odds Ratio</b>	0,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 4,10)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-1,05	
	95% Konfidenzintervall	(-25,18; 23,07)	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,95	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 3,07)	
	p-Wert [2]	1,000	
<b>Weiblich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	n [1]	14	20
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (14)	2 (10)
	<b>Odds Ratio</b>	1,50	

<b>Studie</b>		<b>Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Geschlecht</b>	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 12,15)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	4,29	
	95% Konfidenzintervall	(-18,27; 26,84)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,43	
	95% Konfidenzintervall	(0,23; 8,97)	
	p-Wert [2]	1,000	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			
	p-Wert [3]	0,734	
<b>Schwere Exazerbationen</b>			
<b>Männlich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	n [1]	25	19
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (8)	0
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	8,00	
	95% Konfidenzintervall	(-2,63; 18,63)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]*	0,498	
<b>Weiblich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	n [1]	14	20
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]	NBB	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach Geschlecht	
	p-Wert [3]	0,960**
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berechnet; * Eigene Berechnungen ** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da in der Subgruppe Weiblich in beiden Behandlungsarmen und im Tiotropium-Behandlungsarm der Subgruppe Männlich jeweils kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.77, Tabelle 3.78, Tabelle 3.79, Tabelle 3.83, Tabelle 3.90, Tabelle 3.91, Tabelle 3.92, Tabelle 3.96		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach GOLD Kriterien	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	39	39
Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad</b>		
<b>GOLD Stufe <math>\leq</math>II</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
n [1]	24	23
Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (13)	3 (13)
<b>Odds Ratio</b>	0,95	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 5,28)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,54	
95% Konfidenzintervall	(-19,64; 18,55)	
<b>Relatives Risiko</b>	0,96	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 4,27)	
p-Wert	1,000	
<b>GOLD Stufe <math>\geq</math>III</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach GOLD Kriterien		
	n [1]	15	16
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (27)	3 (19)
	<b>Odds Ratio</b>	1,58	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 8,61)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	7,92	
	95% Konfidenzintervall	(-21,52; 37,35)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,42	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 5,33)	
	p-Wert [2]	0,685	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,638	
<b>Schwere Exazerbationen</b>			
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	n [1]	24	23
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	n [1]	15	16
	Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (13)	0
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	13,33	

Studie	Subgruppenanalyse für COPD Exazerbationen – nach GOLD Kriterien	
	95% Konfidenzintervall	(-3,87; 30,54)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert [2]*	0,226
Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
	p-Wert [3]	0,955**
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berechnet; * Eigene Berechnungen ** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da in der Subgruppe GOLD Stufe ≤II in beiden Behandlungsarmen und im Tiotropium-Behandlungsarm der Subgruppe GOLD Stufe ≥III jeweils kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (°GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.80, Tabelle 3.81, Tabelle 3.82, Tabelle 3.83, Tabelle 3.93, Tabelle 3.94, Tabelle 3.95, Tabelle 3.96		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region (Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen: SGRQ Responder - RCT

##### 4.3.1.3.2.5.1 Subgruppenanalysen: SGRQ Responder – RCT - ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	144	166

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter	
	Responder n (%) [2]	64 (44) 74 (45)
	<b>Odds Ratio</b>	1,02
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,61)
	p-Wert	0,944
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
	n [3]	144 166
	Responder n (%) [2]	64 (44) 74 (45)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,13
	95% Konfidenzintervall	(-11,23; 10,96)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,28)
	p-Wert [4]	>0,999
<b>&gt;65 Jahre</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>	
	n [1]	106 103
	Responder n (%) [2]	57 (54) 54 (52)
	<b>Odds Ratio</b>	1,09
	95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,91)
	p-Wert	0,765
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
	n [3]	106 103
	Responder n (%) [2]	57 (54) 54 (52)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,35
	95% Konfidenzintervall	(-12,19; 14,88)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,03
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,32)
	p-Wert [4]	0,890
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
	p-Wert [5]	0,888
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere). [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-	

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter
	Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.43, Tabelle 2.44, Tabelle 2.51	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	182	192
	Responder n (%) [2]	92 (51)	94 (49)
	<b>Odds Ratio</b>	1,05	
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,59)	
	p-Wert	0,806	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	182	192
	Responder n (%) [2]	92 (51)	94 (49)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,59	
	95% Konfidenzintervall	(-8,55; 11,73)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,27)	
	p-Wert [4]	0,836	
<b>Weiblich</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	68	77

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Geschlecht	
	Responder n (%) [2]	29 (43) 34 (44)
	<b>Odds Ratio</b>	0,87
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,73)
	p-Wert	0,683
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
	n [3]	68 77
	Responder n (%) [2]	29 (43) 34 (44)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-1,51
	95% Konfidenzintervall	(-17,67; 14,65)
	<b>Relatives Risiko</b>	0,97
	95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,40)
	p-Wert [4]	0,868
	<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>	
	p-Wert [5]	0,829
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.45, Tabelle 2.46, Tabelle 2.51		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Region	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	254	273

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Region	
	Population	ITT-Non-ICS-Population
<b>Deutschland</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [1]	38	39
Responder n (%) [2]	19 (50)	19 (49)
<b>Odds Ratio</b>	1,09	
95% Konfidenzintervall	(0,44; 2,69)	
p-Wert	0,855	
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	38	39
Responder n (%) [2]	19 (50)	19 (49)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,28	
95% Konfidenzintervall	(-21,05; 23,62)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,03	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,61)	
p-Wert [4]	>0,999	
<b>Nicht Deutschland</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [1]	212	230
Responder n (%) [2]	102 (48)	109 (47)
<b>Odds Ratio</b>	1,04	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,52)	
p-Wert	0,854	
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	212	230
Responder n (%) [2]	102 (48)	109 (47)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,72	
95% Konfidenzintervall	(-8,60; 10,04)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,02	
95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,23)	
p-Wert [4]	0,924	
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>		
p-Wert [5]	0,949	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert und TFH Population.	

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Region
	<p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.47, Tabelle 2.48, Tabelle 2.51	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe <math>\leq</math> II</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>			
n [1]	157	167	
Responder n (%) [2]	79 (50)	87 (52)	
<b>Odds Ratio</b>	0,97		
95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,52)		
p-Wert	0,903		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	157	167	
Responder n (%) [2]	79 (50)	87 (52)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-1,78		
95% Konfidenzintervall	(-12,67; 9,11)		
<b>Relatives Risiko</b>	0,97		
95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,20)		

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien	
	p-Wert [4]	0,824
<b>GOLD Stufe ≥III</b>		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [1]	93	102
Responder n (%) [2]	42 (45)	41 (40)
<b>Odds Ratio</b>	1,21	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 2,16)	
p-Wert	0,519	
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	93	102
Responder n (%) [2]	42 (45)	41 (40)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	4,97	
95% Konfidenzintervall	(-8,92; 18,85)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,12	
95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,56)	
p-Wert [4]	0,562	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>		
	p-Wert [5]	0,613
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>	
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.49, Tabelle 2.50, Tabelle 2.51		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.5.2 Subgruppenanalysen: SGRQ Responder – RCT - ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	25	26	
Responder n (%) [2]	11 (44)	13 (50)	
<b>Odds Ratio</b>	0,75		
95% Konfidenzintervall	(0,24; 2,30)		
p-Wert	0,615		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	25	26	
Responder n (%) [2]	11 (44)	13 (50)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-6,00		
95% Konfidenzintervall	(-33,35; 21,35)		
<b>Relatives Risiko</b>	0,88		
95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,58)		
p-Wert [4]	0,781		
<b>&gt;65 Jahre</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	13	13	
Responder n (%) [2]	4 (31)	6 (46)	
<b>Odds Ratio</b>	0,51		
95% Konfidenzintervall	(0,10; 2,63)		
p-Wert	0,424		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	13	13	
Responder n (%) [2]	4 (31)	6 (46)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-15,38		

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter	
	95% Konfidenzintervall	(-52,31; 21,55)
	<b>Relatives Risiko</b>	0,67
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 1,82)
	p-Wert [4]	0,688
Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. >65 Jahre)		
	p-Wert [5]	0,732
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert und TFH Population. [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.54, Tabelle 2.55, Tabelle 2.60		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	24	19
	Responder n (%) [2]	10 (42)	8 (42)
	<b>Odds Ratio</b>	0,95	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 3,28)	
	p-Wert	0,931	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion</b>		

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Geschlecht	
	<b>(%) und Relatives Risiko</b>	
n [3]	24	19
Responder n (%) [2]	10 (42)	8 (42)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-0,44	
95% Konfidenzintervall	(-30,14; 29,26)	
<b>Relatives Risiko</b>	0,99	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 2,01)	
p-Wert [4]	>0,999	
<b>Weiblich</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>	
n [1]	14	20
Responder n (%) [2]	5 (36)	11 (55)
<b>Odds Ratio</b>	0,51	
95% Konfidenzintervall	(0,12; 2,15)	
p-Wert	0,356	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
n [3]	14	20
Responder n (%) [2]	5 (36)	11 (55)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-19,29	
95% Konfidenzintervall	(-52,53; 13,96)	
<b>Relatives Risiko</b>	0,65	
95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,46)	
p-Wert [4]	0,315	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>		
	p-Wert [5]	0,410
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert und TFH Population.</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>	
Quellen: (°GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.56, Tabelle 2.57, Tabelle 2.60		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien		
201316	UMEC 62,5	Tiotropium	
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	24	23	
Responder n (%) [2]	12 (50)	14 (61)	
<b>Odds Ratio</b>	0,70		
95% Konfidenzintervall	(0,21; 2,32)		
p-Wert	0,555		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	24	23	
Responder n (%) [2]	12 (50)	14 (61)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-10,87		
95% Konfidenzintervall	(-39,12; 17,38)		
<b>Relatives Risiko</b>	0,82		
95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,38)		
p-Wert [4]	0,561		
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	14	16	
Responder n (%) [2]	3 (21)	5 (31)	
<b>Odds Ratio</b>	0,63		
95% Konfidenzintervall	(0,11; 3,59)		
p-Wert	0,600		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	14	16	

Studie	Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien	
	Responder n (%) [2]	3 (21)                      5 (31)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-9,82
	95% Konfidenzintervall	(-41,09; 21,45)
	<b>Relatives Risiko</b>	0,69
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 2,37)
	p-Wert [4]	0,689
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>		
	p-Wert [5]	0,936
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, SGRQ Baselinewert und TFH Population. [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem SGRQ Score von mindestens 4 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.58, Tabelle 2.59, Tabelle 2.60		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region (Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen: CAT Responder - RCT

##### 4.3.1.3.2.6.1 Subgruppenanalysen: CAT Responder – RCT - ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Alter	
201316	UMEC 62,5	Tiotropium

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Alter		
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	148	168
	Responder n (%) [2]	71 (48)	71 (42)
	<b>Odds Ratio</b>	1,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,98)	
	p-Wert	0,327	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	148	168
	Responder n (%) [2]	71 (48)	71 (42)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	5,71	
	95% Konfidenzintervall	(-5,27; 16,69)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,14	
	95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,45)	
	p-Wert [4]	0,365	
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
	n [1]	106	105
	Responder n (%) [2]	58 (55)	43 (41)
	<b>Odds Ratio</b>	1,73	
	95% Konfidenzintervall	(0,98; 3,07)	
	p-Wert	0,058	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
	n [3]	106	105
	Responder n (%) [2]	58 (55)	43 (41)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	13,76	
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 27,12)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,34	
	95% Konfidenzintervall	(1,00; 1,78)	
	p-Wert [4]	0,054	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>			
	p-Wert [5]	0,404	

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Alter
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.63, Tabelle 2.64, Tabelle 2.71	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [1]	183	195	
Responder n (%) [2]	99 (54)	83 (43)	
<b>Odds Ratio</b>	1,60		
95% Konfidenzintervall	(1,05; 2,44)		
p-Wert	0,030		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	183	195	
Responder n (%) [2]	99 (54)	83 (43)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	11,53		
95% Konfidenzintervall	(1,52; 21,55)		
<b>Relatives Risiko</b>	1,27		

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht	
	95% Konfidenzintervall	(1,03; 1,57)
	p-Wert [4]	0,030
<b>Weiblich</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>	
n [1]	71	78
Responder n (%) [2]	30 (42)	31 (40)
<b>Odds Ratio</b>	1,09	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 2,13)	
p-Wert	0,806	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
n [3]	71	78
Responder n (%) [2]	30 (42)	31 (40)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,51	
95% Konfidenzintervall	(-13,30; 18,32)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,06	
95% Konfidenzintervall	(0,72; 1,56)	
p-Wert [4]	0,868	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>		
	p-Wert [5]	0,374
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert, TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>	
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.65, Tabelle 2.66, Tabelle 2.71		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Region		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Deutschland</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>			
n [1]	39	39	
Responder n (%) [2]	20 (51)	11 (28)	
<b>Odds Ratio</b>	2,65		
95% Konfidenzintervall	(1,03; 6,79)		
p-Wert	0,043		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	39	39	
Responder n (%) [2]	20 (51)	11 (28)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	23,08		
95% Konfidenzintervall	(1,97; 44,18)		
<b>Relatives Risiko</b>	1,82		
95% Konfidenzintervall	(1,01; 3,27)		
p-Wert [4]	0,063		
<b>Nicht Deutschland</b>			
n [1]	215	234	
Responder n (%) [2]	109 (51)	103 (44)	
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>			
<b>Odds Ratio</b>	1,29		
95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,89)		
p-Wert	0,191		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	215	234	
Responder n (%) [2]	109 (51)	103 (44)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	6,68		
95% Konfidenzintervall	(-2,55; 15,91)		
<b>Relatives Risiko</b>	1,15		
95% Konfidenzintervall	(0,95; 1,40)		

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Region	
	p-Wert [4]	0,185
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>		
	p-Wert [5]	0,126
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert und TFH Population. [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.67, Tabelle 2.68, Tabelle 2.71		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach GOLD Kriterien		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe <math>\leq</math> II</b>			
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>		
n [1]	159	169	
Responder n (%) [2]	86 (54)	77 (46)	
<b>Odds Ratio</b>	1,41		
95% Konfidenzintervall	(0,90; 2,23)		
p-Wert	0,135		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
n [3]	159	169	
Responder n (%) [2]	86 (54)	77 (46)	

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach GOLD Kriterien	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	8,53
	95% Konfidenzintervall	(-2,26; 19,31)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,19
	95% Konfidenzintervall	(0,95; 1,48)
	p-Wert [4]	0,151
<b>GOLD Stufe ≥III</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 – Odds Ratio</b>	
	n [1]	95                      104
	Responder n (%) [2]	43 (45)                      37 (36)
	<b>Odds Ratio</b>	1,53
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 2,73)
	p-Wert	0,152
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 12 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
	n [3]	95                      104
	Responder n (%) [2]	43 (45)                      37 (36)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	9,69
	95% Konfidenzintervall	(-3,91; 23,28)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,27
	95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,79)
	p-Wert [4]	0,193
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>		
	p-Wert [5]	0,840
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert TFH Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell</p> <p>[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 12 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten</p> <p>[4] p-Wert: Fisher's Exact Test</p> <p>[5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm</p>	
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.69, Tabelle 2.70, Tabelle 2.71		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.6.2 Subgruppenanalysen: CAT Responder – RCT - ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Alter		
201316	UMEC 62,5	Tiotropium	
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	26	26	
Responder n (%) [2]	14 (54)	7 (27)	
<b>Odds Ratio</b>	3,25		
95% Konfidenzintervall	(0,99; 10,63)		
p-Wert	0,051		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	26	26	
Responder n (%) [2]	14 (54)	7 (27)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	26,92		
95% Konfidenzintervall	(1,27; 52,57)		
<b>Relatives Risiko</b>	2,00		
95% Konfidenzintervall	(0,97; 4,14)		
p-Wert [4]	0,089		
<b>&gt;65 Jahre</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	13	13	
Responder n (%) [2]	6 (46)	9 (69)	
<b>Odds Ratio</b>	0,38		
95% Konfidenzintervall	(0,07; 2,19)		
p-Wert	0,281		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Alter		
	n [3]	13	13
	Responder n (%) [2]	6 (46)	9 (69)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-23,08	
	95% Konfidenzintervall	(-60,01; 13,85)	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,33)	
	p-Wert [4]	0,428	
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>			
	p-Wert [5]	0,047	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert und TFH Population. [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm		
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.74, Tabelle 2.75, Tabelle 2.80			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab einen Hinweis ( $p < 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

Während in der Subgruppe der Patienten mit einem Alter von  $\leq 65$  Jahren im UMEC-Behandlungsarm mit 54% mehr Responder als im Tiotropium-Behandlungsarm (27%) beobachtet wurden ( $RR=2,00$ ), wurden in der Subgruppe der Patienten mit einem Alter von  $>65$  Jahren im UMEC-Behandlungsarm mit 46% weniger Responder als im Tiotropium-Behandlungsarm (69%) beobachtet ( $RR=0,67$ ).

Eine medizinische Rationale für diese gegenläufigen Effekte zu finden fällt schwer, zumal sich bei allen anderen Endpunkten kein entsprechender Einfluss des Alters finden ließ.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht	
--------	---	--

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	25	19	
Responder n (%) [2]	12 (48)	8 (42)	
<b>Odds Ratio</b>	1,21		
95% Konfidenzintervall	(0,36; 4,11)		
p-Wert	0,759		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	25	19	
Responder n (%) [2]	12 (48)	8 (42)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	5,89		
95% Konfidenzintervall	(-23,71; 35,50)		
<b>Relatives Risiko</b>	1,14		
95% Konfidenzintervall	(0,59; 2,22)		
p-Wert [4]	0,766		
<b>Weiblich</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	14	20	
Responder n (%) [2]	8 (57)	8 (40)	
<b>Odds Ratio</b>	1,85		
95% Konfidenzintervall	(0,45; 7,59)		
p-Wert	0,391		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	14	20	
Responder n (%) [2]	8 (57)	8 (40)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	17,14		
95% Konfidenzintervall	(-16,52; 50,80)		
<b>Relatives Risiko</b>	1,43		
95% Konfidenzintervall	(0,71; 2,88)		
p-Wert [4]	0,487		
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht	
	p-Wert [5]	0,664
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert und TFH Population. [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.76, Tabelle 2.77, Tabelle 2.80		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe <math>\leq</math> II</b>			
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>			
n [1]	24	23	
Responder n (%) [2]	13 (54)	10 (43)	
<b>Odds Ratio</b>	1,51		
95% Konfidenzintervall	(0,46; 4,89)		
p-Wert	0,494		
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>			
n [3]	24	23	
Responder n (%) [2]	13 (54)	10 (43)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	10,69		
95% Konfidenzintervall	(-17,73; 39,11)		

Studie	Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach GOLD Kriterien	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,25
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 2,26)
	p-Wert [4]	0,564
<b>GOLD Stufe ≥III</b>		
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 – Odds Ratio</b>	
	n [1]	15                      16
	Responder n (%) [2]	7 (47)                      6 (38)
	<b>Odds Ratio</b>	1,64
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 7,64)
	p-Wert	0,526
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium in Woche 24 - Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>	
	n [3]	15                      16
	Responder n (%) [2]	7 (47)                      6 (38)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	9,17
	95% Konfidenzintervall	(-25,48; 43,81)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,24
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 2,86)
	p-Wert [4]	0,722
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>		
	p-Wert [5]	0,903
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert und TFH Population. [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 24 werden als Non-Responder gewertet. [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten [4] p-Wert: Fisher's Exact Test [5] p-Wert für den Interaktionsterm von Subgruppe und Medikation aus obigem logistischen Regressionsmodell ergänzt durch die Kovariablen Subgruppe und Interaktionsterm	
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.78, Tabelle 2.79, Tabelle 2.80		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region (Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen – RCT

##### 4.3.1.3.2.7.1 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT

##### 4.3.1.3.2.7.1.1 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT - ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter		
201316		UMEC 62,5	Tiotropium
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	n [1]	148	168
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	56 (38)	50 (30)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 2,30)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	8,08	
	95% Konfidenzintervall	(-2,36; 18,51)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,27	
	95% Konfidenzintervall	(0,93; 1,73)	
	p-Wert [2]	0,152	
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	n [1]	106	105
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	29 (27)	28 (27)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,04	
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,90)	

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,69
	95% Konfidenzintervall	(-11,29; 12,67)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,03
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 1,60)
	p-Wert [2]	1,000
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
	p-Wert [3]	0,425
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015): Tabelle 3.103, Tabelle 3.104, Tabelle 3.105, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	183	195
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	58 (32)	50 (26)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 2,11)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	6,05	
	95% Konfidenzintervall	(-3,06; 15,16)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 1,70)	
	p-Wert [2]	0,211	

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
<b>Weiblich</b>		
n [1]	71	78
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	27 (38)	28 (36)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>Odds Ratio</b>	1,10	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 2,13)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,13	
95% Konfidenzintervall	(-13,39; 17,65)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,06	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,61)	
p-Wert [2]	0,865	
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>		
p-Wert [3]	0,824	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.106, Tabelle 3.107, Tabelle 3.108, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Region	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	254	273
Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Deutschland</b>		
n [1]	39	39
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	16 (41)	13 (33)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Region	
	<b>Odds Ratio</b>	1,39
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 3,50)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	7,69
	95% Konfidenzintervall	(-13,69; 29,07)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,23
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 2,20)
	p-Wert [2]	0,640
<b>Nicht Deutschland</b>		
	n [1]	215                      234
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	69 (32)                      65 (28)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,23
	95% Konfidenzintervall	(0,82; 1,84)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	4,32
	95% Konfidenzintervall	(-4,16; 12,79)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,16
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,53)
	p-Wert [2]	0,353
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>		
	p-Wert [3]	0,765
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.109, Tabelle 3.110, Tabelle 3.111, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
201316	UMEC 62,5	Tiotropium

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien		
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	159	169
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	52 (33)	50 (30)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 1,85)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	3,12	
	95% Konfidenzintervall	(-6,91; 13,14)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,11	
	95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,53)	
	p-Wert [2]	0,553	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	95	104
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	33 (35)	28 (27)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 2,65)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	7,81	
	95% Konfidenzintervall	(-5,01; 20,63)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,29	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,96)	
	p-Wert [2]	0,282	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,520	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.		
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.112, Tabelle 3.113, Tabelle 3.114, Tabelle 3.115			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.7.1.2 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT - ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	n [1]	26	26
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	17 (65)	14 (54)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,62	
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 4,95)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	11,54	
	95% Konfidenzintervall	(-14,95; 38,03)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,91)	
	p-Wert [2]	0,572	
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	n [1]	13	13
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (38)	5 (38)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 4,86)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,00	
	95% Konfidenzintervall	(-37,40; 37,40)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 2,64)	

Studie		Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
	p-Wert [2]		1,000
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>			
	p-Wert [3]		0,506
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.		
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.119, Tabelle 3.120, Tabelle 3.121, Tabelle 3.128			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie		Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	25	19
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	15 (60)	9 (47)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 5,65)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	12,63	
	95% Konfidenzintervall	(-16,91; 42,18)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,27	
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 2,24)	
	p-Wert [2]	0,543	
<b>Weiblich</b>			
	n [1]	14	20
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	7 (50)	10 (50)

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,26; 3,92)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-34,15; 34,15)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 1,98)
	p-Wert [2]	1,000
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>		
	p-Wert [3]	0,629
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.122, Tabelle 3.123, Tabelle 3.124, Tabelle 3.128		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	39	39
Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe <math>\leq</math> II</b>		
n [1]	24	23
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	13 (54)	13 (57)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
<b>Odds Ratio</b>	0,91	
95% Konfidenzintervall	(0,29; 2,87)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-2,36	
95% Konfidenzintervall	(-30,78; 26,07)	

Studie	Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
	<b>Relatives Risiko</b>	0,96
	95% Konfidenzintervall	(0,57; 1,60)
	p-Wert [2]	1,000
<b>GOLD Stufe <math>\geq</math>III</b>		
	n [1]	15                      16
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	9 (60)                      6 (38)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	2,50
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 10,62)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	22,50
	95% Konfidenzintervall	(-11,81; 56,81)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,60
	95% Konfidenzintervall	(0,75; 3,41)
	p-Wert [2]	0,289
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe <math>\leq</math>II vs. GOLD Stufe <math>\geq</math>III)</b>		
	p-Wert [3]	0,392
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.125, Tabelle 3.126, Tabelle 3.127, Tabelle 3.128		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region (Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.2.7.2 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

##### 4.3.1.3.2.7.2.1 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT - ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Alter		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	n [1]	148	168
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (5)	5 (3)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 5,82)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,43	
	95% Konfidenzintervall	(-2,03; 6,89)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 5,43)	
	p-Wert [2]	0,396	
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	n [1]	106	105
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (4)	1 (<1)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	4,08	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 37,11)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,82	
	95% Konfidenzintervall	(-1,25; 6,90)	
	<b>Relatives Risiko</b>	3,96	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 34,86)	

<b>Studie</b>	<b>Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Alter</b>	
	p-Wert [2]	0,369
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
	p-Wert [3]	0,588
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.103, Tabelle 3.104, Tabelle 3.105, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

<b>Studie</b>	<b>Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Geschlecht</b>	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	254	273
Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>		
n [1]	183	195
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (5)	4 (2)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>Odds Ratio</b>	2,76	
95% Konfidenzintervall	(0,85; 8,96)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	3,41	
95% Konfidenzintervall	(-0,43; 7,26)	
<b>Relatives Risiko</b>	2,66	
95% Konfidenzintervall	(0,85; 8,34)	
p-Wert [2]	0,103	
<b>Weiblich</b>		
n [1]	71	78
Anzahl Personen mit mindestens	2 (3)	2 (3)

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Geschlecht	
	einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,10
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 8,03)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,25
	95% Konfidenzintervall	(-4,95; 5,46)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,10
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 7,59)
	p-Wert [2]	1,000
	<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>	
	p-Wert [3]	0,502
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.106, Tabelle 3.107, Tabelle 3.108, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Region	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	254	273
Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Deutschland</b>		
n [1]	39	39
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (3)	0
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	

<b>Studie</b>		
<b>Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Region</b>		
<b>Odds Ratio</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,56	
95% Konfidenzintervall	(-2,40; 7,52)	
<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert [2]*	1,000	
<b>Nicht Deutschland</b>		
n [1]	215	234
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	11 (5)	6 (3)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>Odds Ratio</b>	2,05	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 5,64)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,55	
95% Konfidenzintervall	(-1,02; 6,13)	
<b>Relatives Risiko</b>	2,00	
95% Konfidenzintervall	(0,75; 5,30)	
p-Wert [2]	0,216	
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>		
p-Wert [3]	0,961**	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnungen;		
** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da im Tiotropium-Behandlungsarm der Subgruppe Deutschland kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist.		
Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.109, Tabelle 3.110, Tabelle 3.111, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	159	169
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	6 (4)	4 (2)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	1,62	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 5,84)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,41	
	95% Konfidenzintervall	(-2,34; 5,15)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,59	
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 5,55)	
	p-Wert [2]	0,532	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	95	104
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	6 (6)	2 (2)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	3,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 17,47)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	4,39	
	95% Konfidenzintervall	(-1,17; 9,95)	
	<b>Relatives Risiko</b>	3,28	
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 15,88)	
	p-Wert [2]	0,155	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,490	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt		
	[2] p-Wert: Fisher's Exact Test		
	[3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen		

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach GOLD Kriterien
	Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.112, Tabelle 3.113, Tabelle 3.114, Tabelle 3.115	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.7.2.2 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT - ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Alter		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>			
	n [1]	26	26
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (8)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	7,69	
	95% Konfidenzintervall	(-2,55; 17,93)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]*	0,490	
<b>&gt;65 Jahre</b>			
	n [1]	13	13
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (15)	0

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Alter	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	15,38
	95% Konfidenzintervall	(-4,23; 35,00)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert [2]*	0,480
	<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>	
	p-Wert [3]	0,998**
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnungen ** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da im Tiotropium-Behandlungsarm beider Subgruppen kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.119, Tabelle 3.120, Tabelle 3.121, Tabelle 3.128		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Geschlecht		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	25	19
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (16)	0
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	

<b>Studie</b>		<b>Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach Geschlecht</b>	
	95% Konfidenzintervall		NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>		16,00
	95% Konfidenzintervall		(1,63; 30,37)
	<b>Relatives Risiko</b>		NBB
	95% Konfidenzintervall		NBB
	p-Wert [2]*		0,122
<b>Weiblich</b>			
	n [1]	14	20
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>		NBB
	95% Konfidenzintervall		NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>		NB
	95% Konfidenzintervall		NBB
	<b>Relatives Risiko</b>		NBB
	95% Konfidenzintervall		NBB
	p-Wert [2]		NBB
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>			
	p-Wert [3]		0,967**
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.		
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berichtet; * Eigene Berechnungen			
** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da im Tiotropium-Behandlungsarm beider Subgruppen kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist.			
Quellen: (®GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.122, Tabelle 3.123, Tabelle 3.124, Tabelle 3.128			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	24	23
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (4)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	4,17	
	95% Konfidenzintervall	(-3,83; 12,16)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]*	1,000	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	15	16
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (20)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	20,00	
	95% Konfidenzintervall	(-0,24; 40,24)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]*	0,101	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,994**	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen		

Studie	Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – nach GOLD Kriterien
	Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnungen ** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da im Tiotropium-Behandlungsarm beider Subgruppen kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.125, Tabelle 3.126, Tabelle 3.127, Tabelle 3.128	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region (Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.2.7.3 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT

##### 4.3.1.3.2.7.3.1 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT - ITT-Non-ICS-Population

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Alter	
201316	UMEC 62,5	Tiotropium
N	254	273
Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>		
n [1]	148	168
Studienabbruch wegen UE, n (%)	5 (3)	4 (2)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>Odds Ratio</b>	1,43	
95% Konfidenzintervall	(0,38; 5,44)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(-2,72; 4,71)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,42	

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Alter	
	95% Konfidenzintervall	(0,39; 5,19)
	p-Wert [2]	0,739
<b>&gt;65 Jahre</b>		
	n [1]	106
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (2)
		105
		1 (<1)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	2,00
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 22,40)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,93
	95% Konfidenzintervall	(-2,25; 4,12)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,98
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 21,52)
	p-Wert [2]	1,000
	<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>	
	p-Wert [3]	0,814
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.103, Tabelle 3.104, Tabelle 3.105, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Geschlecht	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254
	Population	273
		ITT-Non-ICS-Population
<b>Männlich</b>		
	n [1]	183
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	195
		6 (3)
		3 (2)

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Geschlecht	
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	2,17
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 8,81)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,74
	95% Konfidenzintervall	(-1,36; 4,85)
	<b>Relatives Risiko</b>	2,13
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 8,40)
	p-Wert [2]	0,325
<b>Weiblich</b>		
	n [1]	71 78
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (1) 2 (3)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	0,54
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 6,12)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-1,16
	95% Konfidenzintervall	(-5,61; 3,30)
	<b>Relatives Risiko</b>	0,55
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,93)
	p-Wert [2]	1,000
	<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>	
	p-Wert [3]	0,350
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
Quellen: <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.106, Tabelle 3.107, Tabelle 3.108, Tabelle 3.115		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Region
--------	--

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Region		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>Deutschland</b>			
	n [1]	39	39
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (3)	1 (3)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 16,58)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0	
	95% Konfidenzintervall	(-7,02; 7,02)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,43)	
	p-Wert [2]	1,000	
<b>Nicht Deutschland</b>			
	n [1]	215	234
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	6 (3)	4 (2)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,65	
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 5,93)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	1,08	
	95% Konfidenzintervall	(-1,68; 3,84)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,63	
	95% Konfidenzintervall	(0,47; 5,71)	
	p-Wert [2]	0,530	
<b>Interaktionstest Medikation*Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland)</b>			
	p-Wert [3]	0,754	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.		
NBB=nicht berechenbar			
Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.109, Tabelle 3.110, Tabelle 3.111, Tabelle 3.115			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach GOLD Kriterien		
201316		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	254	273
	Population	ITT-Non-ICS-Population	
<b>GOLD Stufe ≤II</b>			
	n [1]	159	169
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (1)	2 (1)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,06	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 7,64)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,07	
	95% Konfidenzintervall	(-2,30; 2,45)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,06	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 7,46)	
	p-Wert [2]	1,000	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	95	104
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	5 (5)	3 (3)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	1,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 8,05)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,38	
	95% Konfidenzintervall	(-3,15; 7,90)	
	<b>Relatives Risiko</b>	1,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 7,43)	
	p-Wert [2]	0,483	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,642	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt		
	[2] p-Wert: Fisher's Exact Test		
	[3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen		

<b>Studie</b>	<b>Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach GOLD Kriterien</b>
	Medikation, TFH Population, Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.
Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.112, Tabelle 3.113, Tabelle 3.114, Tabelle 3.115	

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

#### 4.3.1.3.2.7.3.2 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT - ITTG-Non-ICS-Population

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Alter

<b>Studie</b>	<b>Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Alter</b>	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
N	39	39
Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>≤65 Jahre</b>		
n [1]	26	26
Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (4)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
<b>Odds Ratio</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	3,85	
95% Konfidenzintervall	(-3,55; 11,24)	
<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert [2]*	1,000	
<b>&gt;65 Jahre</b>		
n [1]	13	13
Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (8)	1 (8)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
<b>Odds Ratio</b>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 17,90)	

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Alter	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-20,49; 20,49)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,00
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 14,34)
	p-Wert [2]	1,000
<b>Interaktionstest Medikation*Alter (≤65 vs. &gt;65 Jahre)</b>		
	p-Wert [3]	0,962**
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berichtet; * Eigene Berechnungen ** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da im Tiotropium-Behandlungsarm der Subgruppe ≤65 Jahre kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.119, Tabelle 3.120, Tabelle 3.121, Tabelle 3.128		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITTG-Non-ICS-Population - nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Geschlecht		
<b>201316</b>		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39	39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population	
<b>Männlich</b>			
	n [1]	25	19
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (8)	0
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>			
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	8,00	
	95% Konfidenzintervall	(-2,63; 18,63)	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach Geschlecht	
	p-Wert [2]*	0,498
<b>Weiblich</b>		
	n [1]	14                      20
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0                              1 (5)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	-5,00
	95% Konfidenzintervall	(-14,55; 4,55)
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert [2]*	1,000
<b>Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</b>		
	p-Wert [3]	0,937**
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.	
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnungen ** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da im Tiotropium-Behandlungsarm der Subgruppe Männlich und im UMEC-Behandlungsarm der Subgruppe Weiblich jeweils kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist. Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.122, Tabelle 3.123, Tabelle 3.124, Tabelle 3.128		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITTG-Non-ICS-Population - nach GOLD Kriterien

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach GOLD Kriterien	
<b>201316</b>	<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
	N	39                      39
	Population	ITTG-Non-ICS-Population
<b>GOLD Stufe <math>\leq</math>II</b>		
	n [1]	24                      23

Studie	Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – nach GOLD Kriterien		
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	0
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]	NBB	
<b>GOLD Stufe ≥III</b>			
	n [1]	15	16
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (13)	1 (6)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	2,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 28,47)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	7,08	
	95% Konfidenzintervall	(-13,81; 27,98)	
	<b>Relatives Risiko</b>	2,13	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 21,17)	
	p-Wert [2]	0,600	
<b>Interaktionstest Medikation*GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</b>			
	p-Wert [3]	0,997*	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Medikation, TFH Population, Subgruppe und Interaktionsterm für Subgruppe und Medikation.		
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berichtet			
** p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft, da in der Subgruppe GOLD Stufe ≤II kein Ereignis beobachtet wurde und somit die Validität des statistischen Modells fragwürdig ist.			
Quellen: (8)GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.125, Tabelle 3.126, Tabelle 3.127, Tabelle 3.128			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab keinen Hinweis ( $p \geq 0,05$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe GOLD Kriterien.

Für die ITTG-Non-ICS-Population erfolgte keine zusätzlich Subgruppenanalyse nach Region, da es sich bei dieser Population definitionsgemäß bereits um die Daten aus einer Region

(Deutschland) handelt. Eine weitere Aufteilung dieser Population hinsichtlich der Region bzw. hinsichtlich eines Ländereffektes ist somit nicht sinnvoll.

#### **4.3.1.3.2.7.4 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT**

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nur eine sehr geringe Anzahl von Ereignissen ( $\leq 4$  in einem Behandlungsarm) aufgetreten ist.

#### 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.*

Die Ergebnisse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stellen sich wie folgt dar:

#### **Mortalität**

In der gesamten Studienpopulation traten nur im Tiotropium-Arm zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang auf. Insgesamt war die Mortalität damit sehr gering. Für das zu bewertende Arzneimittel Umeclidinium konnte für die Mortalität kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur ZVT Tiotropium festgestellt werden.

#### **Morbidität**

##### **Transition Dyspnea Index (TDI)**

Der Transition Dyspnea Index (TDI) findet seit 1984 weite Verbreitung, um Veränderungen der Dyspnoe, dem Kardinalsymptom der COPD, gegenüber dem Ausgangswert zu messen. Der TDI gilt als Standardinstrument für die Evaluation der Dyspnoe. Die Auswertung des TDI zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium im Anteil der als „Responder“ bezeichneten Patienten. Umeclidinium zeigte demnach gegenüber Tiotropium bei diesem Morbiditätsendpunkt keinen Unterschied.

##### **Notfallmedikation**

- **Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)**

Der Gebrauch von Notfallmedikation durch den Patienten ist ein Indiz dafür, dass der Patient seine Erkrankung nicht als ausreichend kontrolliert empfindet. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium im Gebrauch von Notfallmedikation aufgezeichnet. Umeclidinium zeigt demnach im Gebrauch von Notfallmedikation keinen Unterschied auf gegenüber Tiotropium.

- **Studientage ohne Notfallmedikation**

Die Erfassung von Studientagen ohne Notfallmedikation ist eine alternative Methode, die empfundene Kontrolle der COPD vom Patienten direkt zu erfragen. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

### **COPD Exazerbationen**

In keiner der Studienpopulationen gab es bei den mittelschweren oder bei den schweren Exazerbationen signifikante Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

Für das zu bewertende Arzneimittel Umeclidinium wurden somit bei keinem der als patientenrelevant anerkannten Morbiditätsendpunkte statistisch signifikante Unterschiede zur ZVT Tiotropium festgestellt.

### **Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>)**

Das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>), auch als Einsekundenkapazität bezeichnet, gilt als wichtigster Lungenfunktionsparameter in der Diagnostik sowie als Verlaufs- und Prognoseparameter der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (<sup>4</sup>Gillissen et al. 2009), wird allerdings vom G-BA nicht als patientenrelevanter Parameter für die Nutzenbewertung anerkannt und daher im Nutzendossier nicht umfassend dargestellt. Das FEV<sub>1</sub>, gemessen nach 12-wöchiger Studiendauer, wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Vergleichsstudie zwischen Umeclidinium und Tiotropium in der PP-Population bestimmt. Um die Untersuchungsergebnisse der Mortalität und der Lebensqualität, die als sekundäre Endpunkte in der Vergleichsstudie zwischen Umeclidinium und Tiotropium untersucht wurden, zum primären Endpunkt in Bezug setzen zu können, werden die Ergebnisse des FEV<sub>1</sub> im Folgenden dargestellt: Für FEV<sub>1</sub> war die Verbesserung unter UMEC ausgeprägter als die unter Tiotropium, mit einer mittleren Veränderung zu Baseline von 154 ml (UMEC) im Vergleich zu 95 ml (Tiotropium). Der Unterschied zwischen den mittleren Veränderungen betrug 59 ml (95% KI: 29; 88). Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (29 ml) war größer als die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -50 ml und lag oberhalb von 0 ml. Somit konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von UMEC zu Tiotropium (p<0,001) für den primären Endpunkt der Vergleichsstudie gezeigt werden. Auch in der ITT-Population konnte mit einem Unterschied von 53 ml (95% KI: 25, 81) eine statistisch signifikante Überlegenheit von UMEC im Vergleich zu Tiotropium gezeigt werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den weit verbreiteten, validierten Instrumenten SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) und CAT (COPD Assessment Test) gemessen.

#### **SGRQ**

Der SGRQ-Fragebogen ist für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei COPD-Patienten validiert. Als Kriterium für die Responderanalyse wurde der klinisch relevante Unterschied (MCID  $\geq 4$ ) (<sup>5</sup>Jones et al. 2014) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert.

Bei der Responderanalyse gab es bei keiner der Studienpopulationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

### **CAT**

The COPD Assessment Test (CAT) erlaubt eine einfache und zuverlässige Beurteilung des Gesundheitsstatus bei Patienten mit COPD und erlaubt eine Verlaufsbeobachtung individueller Patienten. Der Test besteht aus acht Fragen, die Antworten sind jeweils semantisch auf einer sechs-stufigen Skala formatiert. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt (<sup>6</sup>Jones et al. 2009). CAT Responder wurden definiert durch eine Verbesserung des CAT Scores von 2 Einheiten im Vergleich zum Ausgangswert in Studienwoche 12 (ITT-Population und ITT-Non-ICS-Population) bzw. in Studienwoche 24 (deutsche Patienten, ITTG-Non-ICS-Population).

In der ITT-Non-ICS-Population zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von UMEC (p=0,044, RR: 1,22 95% KI: 1,01; 1,46). Auch in der kleineren ITTG-Non-ICS-Population setzte sich der positive Effekt über 24 Wochen fort (RR: 1,25 95% KI: 0,77; 2,03). Der beobachtete Unterschied war allerdings aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant (p=0,496).

### **Unerwünschte Ereignisse**

Bei unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) und zum Studienabbruch führenden unerwünschten Ereignissen gab es in keiner der analysierten Studienpopulationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium. Gleiches gilt für sämtliche analysierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse einschließlich Pneumonien und anderen Infektionen der Atemwege.

#### 4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten, explorativen Interaktionstests – getrennt nach den beiden betrachteten Patientenpopulationen (ITT-Non-ICS bzw. ITTG-Non-ICS) – zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 4-131: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-Non-ICS-Population

p-Werte der Interaktionstest in Studie 201316	Subgruppen			
			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Region <sup>c</sup>	GOLD Kriterien <sup>d</sup>
Mortalität	Für den Endpunkt Mortalität wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in der ITT-Non-ICS-Population nur 2 Todesfälle beobachtet wurden.			
TDI Responder	0,802	0,432	0,120	<b>0,035</b>
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	0,388	0,633	0,801	0,800
Studientage ohne Notfallmedikation	0,219	0,814	0,439	0,612
COPD Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad	0,397	<b>0,019</b>	0,698	0,600
Schwere COPD Exazerbationen	0,958*	0,462*	1,000*	0,444*
SGRQ Responder	0,888	0,829	0,949	0,613
CAT Responder	0,404	0,374	0,126	0,840
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,425	0,824	0,765	0,520
Schwerwiegende UE (nicht tödlich)	0,588	0,502	0,961*	0,490

p-Werte der Interaktionstest in Studie 201316	Subgruppen			
			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	Region <sup>c</sup>	GOLD Kriterien <sup>d</sup>
Studienabbruch wegen UE	0,814	0,350	0,754	0,642
UE von besonderem Interesse	Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nur eine sehr geringe Anzahl von Ereignissen ( $\leq 4$ in einem Behandlungsarm) aufgetreten ist			
Subgruppen:	<sup>a</sup> $\leq 65$ ; $> 65$ <sup>b</sup> Männlich; Weiblich <sup>c</sup> Deutschland; Nicht Deutschland <sup>d</sup> $\leq$ GOLD Stufe $\leq$ II; GOLD Stufe $\geq$ III			
p-Werte $< 0,05$ sind fett hervorgehoben * p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft. Aufgrund von fehlenden Ereignissen in einzelnen oder beiden Behandlungsarmen ist die Validität des zugrundeliegenden statistischen Modells fragwürdig. Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.11, Tabelle 2.21, Tabelle 2.34, Tabelle 2.51, Tabelle 2.71, Tabelle 3.115, Tabelle 3.54, Tabelle 3.70				

Von den insgesamt 40 durchgeführten Interaktionstests in der ITT-Non-ICS-Population resultierten somit 2 Tests in einem p-Wert  $< 0,05$  (TDI Responder/GOLD; COPD Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad/Geschlecht). Dies entspricht einem Anteil von 5% der durchgeführten Interaktionstests. Unter Berücksichtigung der multiplen Testproblematik ist keine auffällige Häufung von statistisch signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ) festzustellen, die über die statistische Erwartung hinausgeht. Darüber hinaus ist keine Häufung auf bestimmte Endpunkte bzw. Subgruppen festzustellen.

Aus den durchgeführten Interaktionstests konnte somit kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht, Region, Krankheitsschwere (GOLD) auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in der ITT-Non-ICS-Population abgeleitet werden.

Da es sich bei der ITTG-Non-ICS-Population um eine deutsche Subgruppe handelt, wurde hier, wie in der folgenden Tabelle dargestellt, auf die Durchführung einer Subgruppenanalyse, die Zentrums- und Ländereffekte untersucht, verzichtet.

Tabelle 4-132: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse - ITTG- Non-ICS-Population

p-Werte der Interaktionstests in Studie 201316	Subgruppen		
			Krankheitsschwere bzw. -stadium
Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>b</sup>	GOLD Kriterien <sup>c</sup>
Mortalität	Für den Endpunkt Mortalität wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in der ITTG-Non-ICS-Population kein Todesfall beobachtet wurde.		
TDI Responder	Der Endpunkt TDI Responder wurden in der ITTG- Non-ICS-Population nicht erhoben.		
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	0,080	0,818	0,300
Studientage ohne Notfallmedikation	0,746	0,969	0,554
COPD Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad	0,356	0,734	0,638
Schwere COPD Exazerbationen	0,963*	0,960*	0,955*
SGRQ Responder	0,732	0,410	0,936
CAT Responder	<b>0,047</b>	0,664	0,903
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,506	0,629	0,392
Schwerwiegende UE (nicht tödlich)	0,998*	0,967*	0,994*
Studienabbruch wegen UE	0,962*	0,937*	0,997*
UE von besonderem Interesse	Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nur eine sehr geringe Anzahl von Ereignissen ( $\leq 2$ in einem Behandlungsarm) aufgetreten ist		
Subgruppen: <sup>a</sup> $\leq 65$ ; $>65$ <sup>b</sup> Männlich; Weiblich <sup>c</sup> $\leq$ GOLD Stufe $\leq$ II; GOLD Stufe $\geq$ III Da es sich bei der ITTG-Non-ICS-Population um eine deutsche Subgruppe handelt, wurde hier auf die Durchführung einer Subgruppenanalyse, die Zentrums- und Ländereffekte untersucht, verzichtet.			
p-Werte $<0,05$ sind fett hervorgehoben * p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft. Aufgrund von fehlenden Ereignissen in einzelnen oder beiden Behandlungsarmen ist die Validität des zugrundeliegenden statistischen Modells fragwürdig. Quellen: ( <sup>8</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 2.27, Tabelle 2.40, Tabelle 2.60, Tabelle 2.80, Tabelle 3.128, Tabelle 3.83, Tabelle 3.96			

Von den insgesamt 27 durchgeführten Interaktionstests in der ITTG-Non-ICS-Population resultierte somit 1 Test in einem p-Wert  $<0,05$  (CAT Responder/Alter). Dies entspricht einem Anteil von 4%. Unter Berücksichtigung der multiplen Testproblematik ist keine auffällige Häufung von statistisch signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ) festzustellen, die über die statistische Erwartung hinausgeht. Darüber hinaus ist keine Häufung auf bestimmte Endpunkte bzw. Subgruppen festzustellen.

Aus den durchgeführten Interaktionstests konnte somit kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (GOLD) auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in der ITTG-Non-ICS-Population abgeleitet werden.

## 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

Nicht zutreffend

#### 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.*

Nicht zutreffend

#### 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 4-133: 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 4-134: 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.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-135: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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.

Nicht zutreffend

*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 4-137: 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>	

Nicht zutreffend

*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 die übliche 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.*

Nicht zutreffend

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.*

Nicht zutreffend

#### 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

Nicht zutreffend

##### 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 4-138: 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.

Nicht zutreffend

#### 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 4-139: 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 4-140: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.*

Nicht zutreffend

*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.*

Nicht zutreffend

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.*

Nicht zutreffend

### 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

Nicht zutreffend

#### 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.*

Nicht zutreffend

#### 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 4-141: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; - 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.*

Nicht zutreffend

*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.*

Nicht zutreffend

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.***

Nicht zutreffend

#### **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.*

Nicht zutreffend

#### **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 im direkten Vergleich wurde ein RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studiendaten sind aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ und erlauben somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität und Morbidität erhoben. Die Studiendauer des ausgewählten RCTs beträgt 24 Wochen für deutsche Patienten, sowie 12 Wochen für alle anderen Patienten. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung benutzten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

##### **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.

Tabelle 4-142: UMEC 62,5 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer <sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
<b>Mortalität</b>				
Tödliches UE	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u>		-	-
	NBB	0,500		
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u>		-	-
	NBB	NBB		
<b>Morbidität</b>				
TDI Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u>		-	-
	0,93 (0,80; 1,10)	0,431		
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u>		-	-
	NE	NE		
<b>Notfallmedikation</b>				
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	<u>ITT-Non-ICS-Population (MD):</u>		-	-
	-0,1 (-0,3; 0,1)	0,379		

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussage-sicherheit</b>
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (MD):</u> 0,1 (-0,5; 0,7)	0,755	-	-
Studientage ohne Notfallmedikation	<u>ITT-Non-ICS-Population (MD):</u> 3,5 (-1,7; 8,7)	0,187	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (MD):</u> -2,2 (-18,7; 14,3)	0,792	-	-
<b>COPD Exazerbationen</b>				
Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,31 (0,72; 2,39)	0,413	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,17 (0,43; 3,16)	1,000	-	-
Schwere Exazerbationen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,22; 5,28)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,494	-	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
SGRQ Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,02 (0,85; 1,22)	0,861	-	-

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussage-sicherheit</b>
	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 0,81 (0,49; 1,35)	0,494	-	-
CAT Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,22 (1,01; 1,46)	0,044	gering	Hinweis
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,25 (0,77; 2,03)	0,496	-	-
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>				
Unerwünschte Ereignisse	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,17 (0,91; 1,51)	0,258	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,16 (0,76; 1,77)	0,650	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,15 (0,82; 5,64)	0,149	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,115	-	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,50 (0,48; 4,68)	0,566	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,00 (0,19; 21,16)	1,000	-	-

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussage-sicherheit</b>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Kardiovaskuläre Ereignisse	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,27; 4,25)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
Herzrhythmusstörungen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,61 (0,27; 9,57)	0,676	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Herzinsuffizienz	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
Ischämische Herzerkrankung	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,07; 17,09)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-

Endpunkt	Effektschätzer <sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Erkrankungen	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u>  NBB	  NBB	-	-
Pneumonie	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u>  1,07 (0,07; 17,09)	  1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u>  NBB	  1,000	-	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u>  2,15 (0,20; 23,56)	  0,611	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u>  NBB	  0,494	-	-

<sup>1</sup>RR=Relatives Risiko (bei den Endpunkten zu Exazerbationen, unerwünschten Ereignissen zeigen Werte <1 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an; bei den Endpunkten zu TDI Respondern und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen Werte >1 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an), MD=Mittelwertsdifferenz (beim Endpunkt „Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) zeigen Werte <0 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an, während beim Endpunkt „Studientage ohne Notfallmedikation“ Werte >0 einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> anzeigen, OR=Odds Ratio (Werte >1 zeigen einen Vorteil von Incruse<sup>®</sup> an)

NBB=nicht berechenbar, NE=nicht erhoben

Quellen: (<sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 3.101, 3.117, 2.2, 2.16, 2.23, 2.29, 2.36, 3.40, 3.56, 3.72, 3.85, 2.42, 2.53, 2.62, 2.73

In der vorgelegten randomisierten kontrollierten Studie der Evidenzstufe 1b) zeigte sich, dass Incruse<sup>®</sup> gegenüber Tiotropium statistisch signifikant überlegen ist in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt CAT Responder. Bei den anderen 11 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Die 24-Wochen-Daten der deutschen Patienten bestätigten die Ergebnisse der 12-Wochen Daten aller Patienten.

Daraus wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium abgeleitet. Dieser Zusatznutzen liegt vor bei Patienten mit COPD der Stufen II, sowie bei Patienten mit COPD der Stufen III und IV mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

Für Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen im Vorjahr ist der Zusatznutzen nicht beurteilbar, da hierfür keine/kaum Studiendaten erhoben wurden.

Für Patienten mit COPD der Stufe I wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt. Vom G-BA wurde für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben.

#### 4.4.3 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 4.4.2 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 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten der COPD-Stufe II ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll):	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten der COPD-Stufe III ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) und $< 2$ Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten der COPD-Stufe IV ( $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und $< 2$ Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	

#### **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.*

Nicht zutreffend

##### **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.*

Nicht zutreffend

##### **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.*

Nicht zutreffend

##### **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 2005<sup>13</sup>,

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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.*

Nicht zutreffend

---

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 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).

Tabelle 4-144: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation <sup>1</sup>
201316	( <sup>24</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015) ( <sup>33</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02207829 <sup>a</sup> ( <sup>25</sup> ClinicalTrials.gov 2015) <u>EU-CTR:</u> 2014-000884-42 <sup>a</sup> ( <sup>26</sup> EU Clinical Trials Register 2014) <u>WHO ICTRP:</u> NCT02207829 <sup>a</sup> ( <sup>27</sup> International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) EUCTR2014-000884-42-DE <sup>a</sup> ( <sup>28</sup> International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) <u>PharmNet.Bund:</u> 2014-000884-42 <sup>a</sup> ( <sup>29</sup> PharmNet Bund 2015) <u>GSK Studienregister:</u> 201316 ( <sup>30</sup> GSK Clinical Study Register 2015) ( <sup>31</sup> GSK Clinical Study Register 2015) ( <sup>32</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	-
a: Der Studienregistereintrag enthält keine Studienergebnisse. b: Der Stand der Information für die Zitate der bibliographischen Literaturrecherche ist der 02.11.2014, das Datum der Recherche. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden keine Ergebnisse der Studie 201316 publiziert			

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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.

## Referenzliste

1. European Medicines Agency (EMA) 20-2-2014, "CHMP Assessment Report (EMA/175100/2014)"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002809/WC500167431.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002809/WC500167431.pdf) (eingesehen am 5-2-2015)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-028 - Umeclidiniumbromid zur Behandlung der COPD*. (eingesehen am 5-6-2014)
3. European Medicines Agency (EMA) 21-6-2012, "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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf) (eingesehen am 30-4-2014)
4. Gillissen, A., Glaab, T., Buhl, R. 2009, "Klinische Bedeutung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)", *Medizinische Klinik*, vol. 104, no. 2, pp. 119-124.
5. Jones, P. W., Beeh, K. M., Chapman, K. R., Decramer, M., Mahler, D. A., Wedzicha, J. A. 2014, "Minimal clinically important differences in pharmacological trials", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 189, no. 3, pp. 250-255.
6. Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., Leidy, N. K. 2009, "Development and first validation of the COPD Assessment Test", *European Respiratory Journal*, vol. 34, no. 3, pp. 648-654.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015, "Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease"  
<http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (eingesehen am 27-1-2014)
8. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Protocol 201316; Population Intent-to-treat; Table 1.1 Summary of Number of Subjects by Subgroups, Intent-to-treat*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 22-10-2015)
9. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *GSK573719: Reporting and Analysis Plan (RAP-main): Reporting and Analysis Plan for 201316 Extension; A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. (eingesehen am 6-7-2015)

10. Mahler, D. A., Witek Jr, T. J. 2005, "The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit", *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 2, no. 1, pp. 99-103.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 26-6-2012, "IQWiG-Berichte - Nr. 137 Tiotropiumbromid bei COPD (Auftrag A05-18, Version 1.0)"  
[https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Abschlussbericht\\_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf) (eingesehen am 19-12-2013)
12. European Medicines Agency (EMA) 2010, *Scientific Advice GSK573719*. (eingesehen am 17-7-2015)
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 13-10-2014, "IQWiG-Berichte - Nr. 248: Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V"  
[https://www.iqwig.de/download/A14-22\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (eingesehen am 8-1-2015)
14. Leidy, N. K., Wyrwich, K. W. 2005, "Bridging the gap: using triangulation methodology to estimate minimal clinically important differences (MCIDs)", *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 2, no. 1, pp. 157-165.
15. Mahler, D. A., Weinberg, D. H., Wells, C. K., Feinstein, A. R. 1984, "The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes", *CHEST Journal*, vol. 85, no. 6, pp. 751-758.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-1-2015, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium/Vilanterol"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_2014-07-15-D-117\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf) (eingesehen am 8-1-2015)
17. Cazzola, M., MacNee, W., Martinez, F. J., Rabe, K. F., Franciosi, L. G., Barnes, P. J., Brusasco, V., Burge, P. S., Calverley, P. M. A., Celli, B. R. 2008, "Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers", *European Respiratory Journal*, vol. 31, no. 2, pp. 416-469.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 21-12-2012, "IQWiG-Berichte - Nr. 148 Acclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-152/2012-12-21\\_A12-13\\_Aclidiniumbromid\\_Nutzenbewertung%20%C2%A735a%20SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-152/2012-12-21_A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung%20%C2%A735a%20SGB%20V.pdf) (eingesehen am 6-2-2014)
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 12-1-2016, "Acclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte - Nr. 355"

[https://www.iqwig.de/download/A15-45\\_Aclidiniumbromid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-45_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (eingesehen am 18-1-2016)

20. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., Littlejohns, P. 1992, "A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire", *American Review of Respiratory Disease*, vol. 145, no. 6, pp. 1321-1327.
21. Dodd, J. W., Hogg, L., Nolan, J., Jefford, H., Grant, A., Lord, V. M., Falzon, C., Garrod, R., Lee, C., Polkey, M. I. 2011, "The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study", *Thorax*, vol. 66, no. 5, pp. 425-429.
22. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Definition der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse*. (eingesehen am 1-10-2015)
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-3-2013, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acclidiniumbromid"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2239/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2239/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_TrG.pdf) (eingesehen am 28-3-2014)
24. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg Compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (GSK573719)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 30-11-2015)
25. ClinicalTrials.gov 22-10-2015, "A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared With Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT02207829)"  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207829?term=NCT02207829&rank=1> (eingesehen am 16-11-2015)
26. EU Clinical Trials Register 12-9-2014, "A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu... (EUCTR 2014-000884-42)"  
[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number%3A2014-000884-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2014-000884-42) (eingesehen am 16-11-2015)
27. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2-11-2015, "A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared With Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT02207829)"  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207829> (eingesehen am 16-11-2015)

28. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 10-7-2015, "Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects (EUCTR2014-000884-42-DE)" <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000884-42-DE> (eingesehen am 16-11-2015)
29. PharmNet Bund 15-6-2015, "A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallelgroup Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (EUDRACT 82014-000884-42)" <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments> (eingesehen am 16-11-2015)
30. GSK Clinical Study Register 22-10-2015, "A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (201316) (NCT02207829)" [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316?csrf\\_token=1441347885.09%23%23ceba9be6e9f62b24a8f3b8a64d4dd85eb711a9cb&search\\_terms=&titles=&study\\_ids=201316&study\\_type=&document\\_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient\\_level\\_data=&age\\_from=&age\\_from\\_type=&age\\_to=&age\\_to\\_type=&first\\_receive\\_from=&first\\_receive\\_to=&last\\_updated\\_from=&last\\_updated\\_to=&country=&state=&search=Search#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316?csrf_token=1441347885.09%23%23ceba9be6e9f62b24a8f3b8a64d4dd85eb711a9cb&search_terms=&titles=&study_ids=201316&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps) (eingesehen am 16-11-2015)
31. GSK Clinical Study Register 16-11-2015, "A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Locations) (NCT02207829)" [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316?study\\_ids=201316](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316?study_ids=201316) (eingesehen am 16-11-2015)
32. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg Compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (results)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 16-11-2015)
33. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of meclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (German Extension) (GSK573719)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 3-12-2015)
34. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (GSK573719; Protocol Amendment Number 02)*. (eingesehen am 8-10-2014)

35. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Incruse 201316: TDI Responder according to the Dossier (ITT Non-ICS)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 16-10-2015)

**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):*

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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 4-145: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

<b>Datenbankname</b>	<b>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>DIMDI, Classic Search</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>12.08.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	-	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93	866316
2	UMECLIDINIUM?	47
3	CT=UMECLIDINIUM?	13
4	INCRUSE OR GSK-573719# OR GSK573719# OR GSK 573719# OR UMEC	32
5	869113-09-7	0
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	58
7	<b>check duplicates: unique in s=6</b>	<b>57</b>

Tabelle 4-146: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

<b>Datenbankname</b>	<b>Medline</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>DIMDI, Classic Search</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>12.08.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>ME60, Zitate von 1950 bis heute</b>	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
8	ME60	25192373
9	UMECLIDINIUM?	66
10	CT=UMECLIDINIUM?	0
11	INCRUSE OR GSK-573719# OR GSK573719# OR GSK 573719# OR UMEC	48
12	869113-09-7	0

13	CR=869113-09-7	0
14	TE=(869113-09-7 OR INCRUSE OR GSK-573719 OR GSK573719 OR GSK 573719 OR GSK-573719A OR GSK573719A OR GSK 573719A OR UMEC OR UMECLIDINIUM BROMIDE)	29
15	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	69
16	<b>check duplicates: unique in s=15; state=update</b>	<b>50</b>

Tabelle 4-147: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT

<b>Datenbankname</b>	<b>Embase, Embase Alert</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>DIMDI, Classic Search</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>12.08.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>EM74/EA08, Zitate von 1974 bis heute</b>	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
17	EM74; EA08	26643647
18	UMECLIDINIUM?	190
19	CT=UMECLIDINIUM?	197
20	INCRUSE OR GSK-573719# OR GSK573719# OR GSK 573719# OR UMEC	98
21	869113-09-7	0
22	CR=869113-09-7	117
23	TE=(869113-09-7 OR INCRUSE OR GSK-573719 OR GSK573719 OR GSK 573719 OR GSK-573719A OR GSK573719A OR GSK 573719A OR UMEC OR UMECLIDINIUM BROMIDE)	117
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	210
25	<b>check duplicates: unique in s=24; state=update</b>	<b>134</b>

**Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche am 02.11.2015**

Tabelle 4-148: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT – Aktualisierung am 02.11.2015

<b>Datenbankname</b>	<b>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>DIMDI, Classic Search</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>02.11.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	-	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93	876742
2	UMECLIDINIUM?	59
3	CT=UMECLIDINIUM?	23
4	INCRUSE OR GSK-573719# OR GSK573719# OR GSK 573719# OR UMEC	42
5	869113-09-7	0
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	70
7	<b>check duplicates: unique in s=6</b>	<b>69</b> (12 neue Publikationen – im Vergleich zur Suche am 12.8.2015)

Tabelle 4-149: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT – Aktualisierung am 02.11.2015

<b>Datenbankname</b>	<b>Medline</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>DIMDI, Classic Search</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>02.11.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>ME60, Zitate von 1950 bis heute</b>	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
8	ME60	25442209
9	UMECLIDINIUM?	74
10	CT=UMECLIDINIUM?	0

11	INCRUSE OR GSK-573719# OR GSK573719# OR GSK 573719# OR UMEC	58
12	869113-09-7	0
13	CR=869113-09-7	0
14	TE=(869113-09-7 OR INCRUSE OR GSK-573719 OR GSK573719 OR GSK 573719 OR GSK-573719A OR GSK573719A OR GSK 573719A OR UMEC OR UMECLIDINIUM BROMIDE)	39
15	(9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14) AND RD=12.08.2015 TO 02.11.2015	29
16	<b>check duplicates: unique in s=15; state=update</b>	<b>24</b>

Tabelle 4-150: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT – Aktualisierung am 02.11.2015

<b>Datenbankname</b>	<b>Embase, Embase Alert</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>DIMDI, Classic Search</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>02.11.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>EM74/EA08, Zitate von 1974 bis heute</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>-</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
17	EM74; EA08	26971059
18	UMECLIDINIUM?	227
19	CT=UMECLIDINIUM?	232
20	INCRUSE OR GSK-573719# OR GSK573719# OR GSK 573719# OR UMEC	129
21	869113-09-7	0
22	CR=869113-09-7	132
23	TE=(869113-09-7 OR INCRUSE OR GSK-573719 OR GSK573719 OR GSK 573719 OR GSK-573719A OR GSK573719A OR GSK 573719A OR UMEC OR UMECLIDINIUM BROMIDE)	132
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	248
25	24 AND RD=12.08.2015 TO 02.11.2015	46

26	<b>check duplicates: unique in s=25; state=update</b>	29
----	---	----

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**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*), 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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.11.2015
Suchstrategie 1	Advanced Search: umeclidinium OR umec OR GSK573719 OR "GSK 573719" OR GSK-573719 OR incuse OR 869113-09-7 [all fields]
Treffer	63

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.11.2015
Suchstrategie 1	Basic Search: umeclidinium OR umec OR GSK573719 OR "GSK 573719" OR GSK-573719 OR incuse OR 869113-09-7
Treffer	29

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	04.11.2015
Suchstrategie 1	Basic Search: umeclidinium OR umec OR GSK573719 OR GSK 573719 OR GSK-573719 OR incuse OR 869113-09-7
Treffer	90

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
Datum der Suche	04.11.2015
Suchstrategie 1	umec? [Textfelder] ODER ?573719 [Textfelder] ODER incuse [Textfelder] ODER 869113-09-7 [CAS-number]
Treffer	21

Studienregister	GSK Studienregister
Internetadresse	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/</a>
Datum der Suche	04.11.2015/05.11.2015
Suchstrategie 1	Advanced Search: umeclidinium [Full text search] – Protocol summary
Treffer	70
Suchstrategie 2	Advanced Search: umec [Full text search] –Protocol summary
Treffer	70
Suchstrategie 3	Advanced Search: GSK573719 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	36
Suchstrategie 4	Advanced Search: GSK 573719 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	1
Suchstrategie 5	Advanced Search: GSK-573719 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 6	Advanced Search: incuse [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 7	Advanced Search: 869113-09-7 [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Treffer (Unikate)	70

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

### **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**

Tabelle 4-151: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

<b>Nr.</b>	<b>Erstautor</b>	<b>Titel</b>	<b>Journal</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1	Goyal N	Population pharmacokinetics of inhaled umeclidinium and vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Clinical Pharmacokinetics. 2014; 53(7):637-48	E3

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffen

**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 4-152: Liste der im Studienregister Clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
<b>Suchstrategie 1:</b>					
1	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	Not yet recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563899</a>	E1
2	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared With Glycopyrronium 44 mcg in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236611</a>	E3
3	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480</a>	E3
4	NCT01934153	Characterization of Exposure From Topical Administration of [ <sup>14</sup> C] Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934153</a>	E1
5	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520</a>	E3
6	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702363</a>	E2
7	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	Withdrawn	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653483</a>	E1
8	NCT01641692	A 3-period Crossover Study With GSK573719 as	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641692</a>	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
		Monotherapy in Adult Subjects With Asthma			
9	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577680</a>	E1
10	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624</a>	E1
11	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571999</a>	E1
12	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521377</a>	E1
13	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388</a>	E2
14	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372410</a>	E6
15	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362257</a>	E1
16	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444</a>	E3
17	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660</a>	E3

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
18	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316913</a>	E2
19	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316900</a>	E2
20	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316887</a>	E2
21	NCT01313637	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313637</a>	E2
22	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128634</a>	E1
23	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110018</a>	E1
24	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030965</a>	E2
25	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA) Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976144</a>	E1
26	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in COPD Patients	Not yet recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487498</a>	E2
27	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	Not yet recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487446</a>	E2
28	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732472</a>	E3

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
		Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made With Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days			
29	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	Not yet recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184611</a>	E3
30	NCT01822899	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899</a>	E2
31	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764</a>	E2
32	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387230</a>	E3
33	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination With Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164539</a>	E3
34	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636713</a>	E2
35	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of FluticasoneFuroate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691547</a>	E1
36	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating The Safety And Tolerability Of GSK573719 In Healthy	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475436</a>	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
		Volunteers			
37	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802</a>	E2
38	NCT02119286	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119286</a>	E3
39	NCT01957163	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163</a>	E3
40	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination With Indacaterol Plus Tiotropium	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257385</a>	E2
41	NCT01313650	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313650</a>	E3
42	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator From 2 Configurations a Dry Powder Inhaler	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521390</a>	E1
43	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515502</a>	E2
44	NCT02164513	A Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Dose Combination (FDC) of FF/UMEC/VI With the FDC of FF/VI and UMEC/VI; Administered Once-daily Via a Dry Powder Inhaler (DPI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164513</a>	E2
45	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410</a>	E2

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
		Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)			
46	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013974</a>	E1
47	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675</a>	E2
48	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772134</a>	E3
49	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772147</a>	E3
50	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950807</a>	E6
51	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152605</a>	E2
52	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared With FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725685</a>	E1
53	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777334</a>	E2

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
		Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD			
54	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742</a>	E2
55	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275052</a>	E2
56	NCT02257372	A Study to Evaluate the Effect of Umeclidinium (UMEC) as Combination Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257372</a>	E3
57	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894386</a>	E1
58	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study With Inhaled GSK573719 and Placebo	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803673</a>	E1
59	NCT02345161	A Comparison Study Between the Fixed Dose Triple Combination of Fluticasone Furoate/ Umeclidinium/ Vilanterol Trifenatate (FF/UMEC/VI) With Budesonide/Formoterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345161</a>	E2
60	NCT01899638	Pharmacokinetics Of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3	Completed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899638</a>	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss- grund
		Crossover Study			
61	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not yet recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570165</a>	E2
62	NCT02552160	DETECT-Register DocumEnTation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	Recruiting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552160</a>	E5

Tabelle 4-153. Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss- grund
<b>Suchstrategie 1:</b>					
63	2013-003075-35	A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination fluticasone furoate/ umeclidinium/vi..	NL(Ongoing) FI(Ongoing) PL(Ongoing) SE(Ongoing) DE(Ongoing) AT(Ongoing) CZ(Ongoing) BE(Ongoing) ES(Ongoing) NO(Ongoing) RO(Ongoing) HR(Ongoing)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35</a>	E2
64	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive P..	NL(Completed) DE(Completed) GR(Completed) CZ(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14</a>	E3
65	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with	SE(Completed) DE(Completed) ES(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23</a>	E3

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschlussgrund
		Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary..	HU(Completed) CZ(Completed)		
66	2012-001871-35	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to flutic..	CZ(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35</a>	E3
67	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix..	IT(Ongoing) SK(Ongoing) DE(Ongoing) CZ(Ongoing) PL(Ongoing) BG(Ongoing) EE(Ongoing) HU(Ongoing)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10</a>	E2
68	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	HU(Completed) DE(Ongoing) RO(Ongoing) BG(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19</a>	E2
69	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily..	DE(Completed) EE(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12</a>	E3
70	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	DE(Completed) BG(Completed) PL(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95</a>	E1
71	2012-000525-45	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero..	GR(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45</a>	E2

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschlussgrund
72	2012-002156-16	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12..	RO(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16</a>	E2
73	2013-002238-19	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ..	RO(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19</a>	E3
74	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic..	DE(Completed) IT(Completed) RO(Ongoing) HU(Completed) SK(Completed) PL(Completed) EE(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38</a>	E2
75	2014-000883-16	A Clinical Study to Evaluate Four Doses of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects with an Asthmatic Component	DE(Completed) RO(Ongoing) PL(Ongoing)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16</a>	E3
76	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov..	CZ(Completed) ES(Completed) HU(Completed) DE(Completed) DK(Completed) NL(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18</a>	E2
77	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -St..	DE(Completed) CZ(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44</a>	E3

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschlussgrund
78	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto..	SE(Ongoing) EE(Completed) NL(Ongoing) ES(Prematurely Ended) GR(Prematurely Ended)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41</a>	E2
79	2012-003973-24	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonar..	HU(Completed) BG(Completed) ES(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24</a>	E2
80	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	DE(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36</a>	E6
81	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	DE(Completed) GB(Completed) EE(Completed) BG(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75</a>	E3
82	2010-023444-32	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	CZ(Completed) GB(Completed) DK(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32</a>	E3
83	2008-001095-77	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 form..	GB(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77</a>	E2
84	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily	DE(Completed) PL(Completed) EE(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15</a>	E2

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschlussgrund
		over 28 days in subjects with COPD			
85	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subje..	DE(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33</a>	E3
86	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	DE(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39</a>	E2
87	2010-023349-32	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N..	ES(Ongoing) CZ(Completed) GR(Completed) PL(Completed) BG(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32</a>	E3
88	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N..	HU(Completed) NL(Completed) BE(Completed) EE(Completed) SE(Completed) DE(Completed) DK(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33</a>	E2
89	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled dose..	DE(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25</a>	E2
90	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	DE(Completed) PL(Completed) IT(Completed)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72</a>	E2

Tabelle 4-154: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
<b>Suchstrategie 1:</b>					
91	EUCTR2009-014543-36-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2009-014543-36-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2009-014543-36-DE</a>	E6
92	EUCTR2007-000187-25-DE	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000-Ág) and tiotropium bromide (18-Ág) via DPI in COPD patients	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2007-000187-25-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2007-000187-25-DE</a>	E2
93	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2010-023348-33-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2010-023348-33-HU</a>	E2
94	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Authorised	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2010-023349-32-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2010-023349-32-ES</a>	E3
95	EUCTR2010-021800-72-DE	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2010-021800-72-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2010-021800-72-DE</a>	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		weeks in subjects with COPD - N/A			
96	EUCTR2010-021802-39-DE	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021802-39-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021802-39-DE</a>	E2
97	EUCTR2010-023442-75-DE	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023442-75-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023442-75-DE</a>	E3
98	EUCTR2008-001095-77-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001095-77-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001095-77-GB</a>	E2
99	EUCTR2010-023444-32-CZ	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023444-32-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023444-32-CZ</a>	E3
100	EUCTR2009-016690-15-DE	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016690-15-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016690-15-DE</a>	E2
101	EUCTR2011-001645-33-DE	A Study to Evaluate the Safety and how Effective a Medicine is at one of two doses to Treat COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001645-33-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001645-33-DE</a>	E3
102	EUCTR2011-005244-95-DE	A three period study conducted at clinics in the US, Europe and South America to compare the effectiveness of different doses of a new investigational drug, GSK573719, with placebo (no active treatment) in subjects with mild asthma	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005244-95-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005244-95-DE</a>	E1
103	EUCTR2012-000525-45-GR	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000525-45-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000525-45-GR</a>	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
104	EUCTR2012-000524-18-CZ	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-000524-18-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-000524-18-CZ</a>	E2
105	EUCTR2011-005914-12-DE	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2011-005914-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2011-005914-12-DE</a>	E3
106	EUCTR2012-003973-24-HU	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Different Medicines to Treat COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-003973-24-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-003973-24-HU</a>	E2
107	EUCTR2012-001871-35-CZ	Study to compare Umeclidinium when added to FP/SAL versus placebo when added to FP/SAL in COPD Patients	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-001871-35-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-001871-35-CZ</a>	E3
108	EUCTR2012-002156-16-RO	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-002156-16-RO">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-002156-16-RO</a>	E2
109	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-002239-44-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-002239-44-DE</a>	E3
110	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium	Authorised	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-005007-41-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2012-005007-41-SE</a>	E2
111	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating The Safety And Tolerability Of GSK573719 In Healthy Volunteers	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00475436">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00475436</a>	E1
112	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00515502">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00515502</a>	E2
113	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made With Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00732472">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00732472</a>	E3

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
114	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study With Inhaled GSK573719 and Placebo	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00803673">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00803673</a>	E1
115	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00950807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00950807</a>	E6
116	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA) Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00976144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT00976144</a>	E1
117	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01013974">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01013974</a>	E1
118	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01030965">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01030965</a>	E2
119	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01039675">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01039675</a>	E2
120	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01110018">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01110018</a>	E1
121	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01128634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01128634</a>	E1
122	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01316887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01316887</a>	E2
123	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01316900">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01316900</a>	E2

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
124	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01316913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01316913</a>	E2
125	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01323660">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01323660</a>	E3
126	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01328444">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01328444</a>	E3
127	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01362257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01362257</a>	E1
128	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01372410">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01372410</a>	E6
129	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01376388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01376388</a>	E2
130	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01387230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01387230</a>	E3
131	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01491802">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01491802</a>	E2
132	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01521377">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01521377</a>	E1
133	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator From 2 Configurations a Dry Powder Inhaler	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01521390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01521390</a>	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
134	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01571999">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01571999</a>	E1
135	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01573624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01573624</a>	E1
136	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01577680">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01577680</a>	E1
137	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01636713">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01636713</a>	E2
138	NCT01641692	A 3-period Crossover Study With GSK573719 as Monotherapy in Adult Subjects With Asthma	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01641692">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01641692</a>	E1
139	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01653483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01653483</a>	E1
140	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of FluticasoneFuroate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01691547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01691547</a>	E1
141	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01702363">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01702363</a>	E2
142	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01716520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01716520</a>	E3
143	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri</a>	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared With FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)		allID=NCT01725685	
144	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01772134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01772134</a>	E3
145	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01772147">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01772147</a>	E3
146	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01777334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01777334</a>	E2
147	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01817764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01817764</a>	E2
148	NCT01822899	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01822899">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01822899</a>	E2
149	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01879410">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01879410</a>	E2

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
150	NCT01899638	Pharmacokinetics Of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01899638">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01899638</a>	E1
151	NCT01934153	Characterization of Exposure From Topical Administration of [ <sup>14</sup> C] Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01934153">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01934153</a>	E1
152	NCT01957163	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01957163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT01957163</a>	E3
153	NCT02119286	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT02119286">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT02119286</a>	E3
154	EUCTR2013-002238-19-RO	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD – Study 1	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=EUCTR2013-002238-19-RO">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=EUCTR2013-002238-19-RO</a>	E3
155	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT02152605">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT02152605</a>	E2
156	NCT02257372	A Study to Evaluate the Effect of Umeclidinium (UMEC) as Combination Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT02257372">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=NCT02257372</a>	E3
157	EUCTR2014-000529-19-HU	A 12 week study to compare the effect of two medicines in one inhaler compared to placebo in COPD patients	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=EUCTR2014-000529-19-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=EUCTR2014-000529-19-HU</a>	E2
158	EUCTR2014-000611-14-NL;	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=EUCTR2014-000611-14-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialsID=EUCTR2014-000611-14-NL</a>	E3

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Obstructive Pulmonary Disease COPD			
159	EUCTR2014-000885-23-SE	Study to compare umeclidinium with glycopyrronium in COPD subjects	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2014-000885-23-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2014-000885-23-SE</a>	E3
160	EUCTR2013-003073-10-IT	A 24 week study (with an extension to 52 weeks in a proportion of subjects) to compare the safety and effectiveness of FF/UMEC/VI with budesonide/formoterol in subjects with COPD	Authorised	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-003073-10-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-003073-10-IT</a>	E2
161	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02014480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02014480</a>	E3
162	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02487446">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02487446</a>	E2
163	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in COPD Patients	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02487498">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02487498</a>	E2
164	EUCTR2013-001827-38-DE	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-001827-38-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-001827-38-DE</a>	E2
165	EUCTR2013-003075-35-NL	A 12 month study to compare FF/UMEC/VI with FF/VI and UMEC/VI in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD) and a history of COPD exacerbation	Authorised	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-003075-35-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2013-003075-35-NL</a>	E2
166	EUCTR2014-000883-16-DE	A Study to Measure the Lung Response to Different Doses of a New Medicine for COPD	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2014-000883-16-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=EUCTR2014-000883-16-DE</a>	E3
167	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination	Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri</a>	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)		allID=NCT02275052	
168	NCT02345161	A Comparison Study Between the Fixed Dose Triple Combination of Fluticasone Furoate/ Umeclidinium/ Vilanterol Trifenatate (FF/UMEC/VI) With Budesonide/Formoterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02345161">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02345161</a>	E2
169	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination With Indacaterol Plus Tiotropium	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02257385">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02257385</a>	E2
170	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02184611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02184611</a>	E3
171	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared With Glycopyrronium 44 mcg in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02236611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02236611</a>	E3
172	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01894386">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01894386</a>	E1
173	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02570165">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT02570165</a>	E2
174	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01899742">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallID=NCT01899742</a>	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium			
175	NCT02164513	A Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Dose Combination (FDC) of FF/UMEC/VI With the FDC of FF/VI and UMEC/VI; Administered Once-daily Via a Dry Powder Inhaler (DPI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02164513">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02164513</a>	E2
176	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination With Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02164539">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02164539</a>	E3
177	NCT02552160	DETECT-Register DocumEnTation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02552160">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02552160</a>	E5
178	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	Not Recruiting	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02563899">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri alID=NCT02563899</a>	E1

Tabelle 4-155: Liste der im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
<b>Suchstrategie 1:</b>			
179	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	E2
180	2013-003075-35	A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination fluticasone furoate/ umeclidinium/vilanterol, with the fixed dose dual combinations of fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol, all administered once-daily in the morning	E2

Nr.	Register ID (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschluss- grund
		via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	
181	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E3
182	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallelgroup study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) ina fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium insymptomatic subjects with moderate to very severe COPD	E2
183	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	E3
184	2014-000883-16	A Clinical Study to Evaluate Four Doses of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects with an Asthmatic Component	E3
185	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	E2
186	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	E3
187	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	E2
188	2012-001870-27	AC4116135: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroupstudy to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD	E3
189	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E3
190	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled,3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy inadult subjects with asthma	E1
191	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E3

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

Nr.	Register ID (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
192	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	E2
193	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	E6
194	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients	E2
195	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	E3
196	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E2
197	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2
198	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2

Tabelle 4-156: Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
<b>Suchstrategie 1:</b>					
199	105211 (NCT00732472)	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105211?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105211?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from</a>	E3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
200	110106 (NCT00803673)	A single centre, randomized, double-blind, dose ascending, placebo-controlled study, in two parts, to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of escalating single and repeat inhaled doses of GSK573719 and placebo formulated with the excipient magnesium stearate, in healthy subjects and in a healthy population of Cytochrome P450 Isoenzyme 2D6 poor metabolisers	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110106?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110106?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
201	112008 (NCT01110018)	A single-centre, open-label, sequential, cross-over study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of 3 ascending single intravenous doses, a single 1000µg oral dose and a single 1000µg inhaled dose of GSK573719 in healthy male volunteers	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112008?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112008?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
202	112014 (NCT01362257)	An open-label, two period study to determine the excretion balance and pharmacokinetics of 14C-GSK573719, administered as single dose of an oral solution and an intravenous infusion, to healthy male adults	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112014?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112014?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender</a>	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
203	113073 (NCT00950807)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113073?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113073?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E6
204	113120 (NCT01039675)	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the combination of GSK573719 and GW642444 in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113120?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113120?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
205	113208 (NCT00976144)	A single centre, randomised, placebo-controlled, four-way cross over study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 and GW642444 as monotherapies	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113208?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113208?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=</a>	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		and concurrently in healthy Japanese subjects		&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
206	113359 (NCT01316887)	A 52 week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
207	113360 (NCT01316900)	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
208	113361 (NCT01313637)	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113361?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113361?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=</a>	E2

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
209	113373 (NCT01313650)	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
210	113374 (NCT01316913)	A multi-center trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113374?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113374?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
211	113377 (NCT01013974)	Phase I study of GSK573719 -A randomized, double blind, placebo controlled, dose ascending, single and repeat dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113377?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113377?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		inhaled dose of GSK573719 from a novel dry powder device in healthy Japanese male subjects		meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
212	113589 (NCT01030965)	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113589?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113589?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
213	113950 (NCT01128634)	A Single-Centre, Randomised, Open-label Study to Evaluate the Effects of Steady-State Verapamil, a Moderate P-Glycoprotein and CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of GSK573719 and GSK573719 in Combination with GW642444	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113950?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113950?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
214	114417 (NCT01328444)	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114417?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b92">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114417?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b92</a>	E3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A		7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	
215	114634 (NCT01636713)	A 24-week randomised, double-blind and placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder compared with placebo Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114634?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	E2
216	114635 (NCT01521377)	A randomised, placebo-controlled, incomplete block, four period crossover , repeat dose study to evaluate the effect of the inhaled GSK573719/Vilanterol combination and GSK573719 monotherapy on electrocardiographic parameters, with moxifloxacin as a positive control, in healthy subjects	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114635?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	E1
217	114637	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of single dose GSK573719 +	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114637?csrf_to	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
	(NCT01577680)	GW643444 (VI) combination and repeat doses of GSK573719 in healthy subjects and in subjects with moderate hepatic impairment		ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
218	114930 (NCT01817764)	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114930?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=u meclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114930?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=u meclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
219	114951 (NCT01879410)	DB2114951: A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114951?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=u meclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114951?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=u meclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
220	115321 (NCT01372410)	A randomized, double blind, placebo controlled, incomplete block, crossover, dose ranging study to evaluate the dose response of GSK573719 administered once or twice daily over 7 days in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115321?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115321?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E6
221	115361 (NCT01702363)	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115361?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115361?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
222	115362 (NCT01376388)	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily in combination with GW642444 25 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115362?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115362?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				Search#ps	
223	115380 (NCT01899638)	A Randomized, Open Label, 3 Crossover, Balanced Incomplete Block Study To Evaluate The Pharmacokinetics Of Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate as Monotherapies and Concurrently in Healthy Chinese Subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115380?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115380?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
224	115408 (NCT01387230)	A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115408?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115408?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
225	115487 (NCT01521390)	Randomized, double-blind, 5 period cross over study assessing lung function in healthy volunteers following single inhalations of GSK573719 Inhalation Powder from two configurations of the Novel Dry Powder Inhaler	Completed	<a "="" href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115487?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115487?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=</a>	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
226	115938 (NCT01573624)	A multi-center, randomized, double-blind, dose-ranging study to evaluate GSK573719 in combination with fluticasone furoate, fluticasone furoate alone, and an active control of fluticasone furoate/vilanterol combination in subjects with asthma	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115938?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115938?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
227	116132 (NCT02014480)	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5 mcg, Vilanterol 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116132?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116132?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
228	116133 (NCT01716520)	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116133?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116133?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
229	116134 (NCT01822899)	DB2116134: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium bromide/Vilanterol Compared with Fluticasone propionate/Salmeterol Over 12 weeks in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116134?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116134?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
230	116135 (NCT0177213)	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116135?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116135?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
231	116136 (NCT01772147)	A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116136?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116136?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from</a>	E3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD		_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
232	116213 (NCT01653483)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat dose, 2-period incomplete block crossover safety and pharmacokinetic study of umeclidinium in adolescent asthma subjects	Withdrawn	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116213?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116213?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
233	116402 (NCT01641692)	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116402?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116402?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
234	116415 (NCT01691547)	A randomized, double-blind, single dose, four way cross-over study to assess the systemic exposure, systemic pharmacodynamics and safety and tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol following single inhaled doses of Umeclidinium/Vilanterol blend + Fluticasone Furoate, Umeclidinium + Vilanterol,	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116415?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116415?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender="</a>	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Fluticasone Furoate + Vilanterol and Fluticasone Furoate + Umeclidinium in healthy subjects		r=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
235	116524 (NCT01725685)	A randomized, double blind, single-dose, three-period, crossover study to investigate pharmacokinetic, safety and tolerability of Fluticasone Furoate with Umeclidinium when administered in combination and as monotherapies in adult healthy volunteer subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116524?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116524?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
236	116689	An integrated review to evaluate dose response of umeclidinium (GSK573719) administered once or twice daily in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116689?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116689?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E6
237	116844	Meta-Analysis Results Report for DB2116844: Meta-analysis of DB2113360 and DB2113374: an Integrated Review of Transition Dyspnoea Index data for Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, Vilanterol and Tiotropium over 24 Weeks in	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116844?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116844?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions</a>	E2

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Subjects with COPD		=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
238	116853 (NCT02345161)	A Phase III, 24 Week, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study (with an Extension to 52 Weeks in a Subset of Subjects) Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Triple Combination FF/UMEC/VI Administered Once Daily in the Morning via a Dry Powder Inhaler with Budesonide/Formoterol 400mcg/12mcg Administered Twice-Daily via a Reservoir Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116853?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116853?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
239	116855 (NCT02164513)	A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	Recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116855?csrf_token=1431431214.0%23%2301195b3badccd4a51f205c1fdb90640d6bdb868&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116855?csrf_token=1431431214.0%23%2301195b3badccd4a51f205c1fdb90640d6bdb868&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
240	116960 (NCT01899742)	DB2116960: A Randomized, Double-Dummy, Parallel Group, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of UMEC/VI (a fixed combination of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In Subjects with COPD Who	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116960?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116960?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions</a>	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Continue To Have Symptoms on Tiotropium		=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
241	116961 (NCT02257385)	Study DB2116961, A Multicentre, Randomised, Blinded, Parallel Group Study to Compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a Fixed Dose Combination With Indacaterol Plus Tiotropium in Symptomatic Subjects With Moderate to Very Severe COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116961?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116961?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
242	116975	Population Meta-Pharmacokinetic Analysis of umeclidinium bromide/vilanterol from two Phase III studies (DB2113361, DB2113373) in Adults with Chronic Pulmonary Obstructive Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116975?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116975?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
243	117115 (NCT01777334)	A multicenter, trial comparing the efficacy and safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg once daily with Tiotropium 18 mcg once daily over 24 weeks in subjects with Chronic	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type</a>	E2

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Obstructive Pulmonary Disease (COPD)		=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
244	117157 (NCT01934153)	Characterization of Exposure from Topical Administration of [14C] Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117157?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117157?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
245	117397	WEUSKOP6679:Post-authorization safety Electronic Medical Records database retrospective cohort study of new users of inhaled UMEC/VI or new users of inhaled UMEC in the primary care setting: UK EMR distributed network study	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117397?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117397?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E5
246	117410 (NCT02184611)	A 24 Week Randomised, Double blind and Placebo controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 62.5 mcg Umeclidinium Inhalatin Powder Delivered Once daily via a Novel Dry	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117410?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117410?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
247	200109 (NCT01957163)	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 1	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200109?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200109?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
248	200110 (NCT02119286)	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200110?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200110?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
249		Evidence synthesis to assess comparative efficacy of UMEC/VI versus other treatments for COPD	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200167?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b92">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200167?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b92</a>	E2

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		adult patients		7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_ from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	
250	200311	Drug Use Investigation of ANORO ELLIPTA inhaler	Recruiting	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/200311?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_ from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	E2
251	200372	A randomized, open-labelled non-drug interventional, cross-over, dry powder inhaler device preference study to compare 'ease of use' of ELLIPTA (TM) inhaler with BREEZHALER (TM) inhaler in inhalation-device naive Japanese volunteers aged 40 years or older	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/200372?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_ from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	E2
252	200587	An Open Label, Randomised, Four-Period Crossover, Single Dose Study in Healthy	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/200587?csrf_to	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
	(NCT01894386)	Volunteers to Evaluate the Pharmacokinetics of FF/UMEC/VI Combination Administered at Dose Levels 100/62.5/25 mcg and 100/125/25 mcg and in Comparison with FF/VI (100/25 mcg) and UMEC/VI (62.5/25 mcg)		ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
253	200699 (NCT02164539)	200699: A Clinical Study to Evaluate Four Doses of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects with an Asthmatic Component	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200699?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E3
254	201065	PGx7558: An Exploratory Study of Genetic Effects on Anoro (GSK573719/GW642444) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Multiple Clinical Studies	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201065?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
255	201211 (NCT02152605)	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201211?csrf_token=1431431214.0%23%2301195b3badccd4a51f205c1fdb90640d6bdb868&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201211?csrf_token=1431431214.0%23%2301195b3badccd4a51f205c1fdb90640d6bdb868&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
256	201233	Meta-analysis of DB2116132 and DB2116133. An integrated review to evaluate dose response of GSK573719 administered once daily in subjects with COPD	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201233?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201233?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
257	201280	Evidence synthesis to assess comparative efficacy of UMEC versus other treatments for COPD adult patients	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201280?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201280?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E5

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
258	201314 (NCT02257372)	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201314?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201314?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
259	201315 (NCT02236611)	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201315?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201315?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
260	201317 (NCT02275052)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Effect of the Combination of Umeclidinium and Vilanterol on Exercise Endurance Time in Subjects with COPD	Recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201317?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201317?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				Search#ps	
261	201450	ENCRUSE ELLIPTA Drug Use Investigation	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201450?csrf_token=1446733579.49%23%23a4c588f1ab1306bcaf12c84fab21d1297a9adffb&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201450?csrf_token=1446733579.49%23%23a4c588f1ab1306bcaf12c84fab21d1297a9adffb&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E5
262	201703 (NCT02302417)	The Utility of a Clinical Questionnaire to Identify Subjects with Features of Both Asthma and COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201703?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201703?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E5
263	202093	A Phase 2a Study to Evaluate the Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Clinical Effect of Topically Applied Umeclidinium/GSK573719 in Subjects with Primary Axillary Hyperhidrosis	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/202093?csrf_token=1446724530.44%23%232c85abd95655c2327a2d9fdcd84de02041c16343&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/202093?csrf_token=1446724530.44%23%232c85abd95655c2327a2d9fdcd84de02041c16343&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
264	204499	A Multicentre Observational Study with 90-days Follow-up Period to Evaluate Clinical Practice Variability as well as Clinical and Organisational Factors Related to Outcomes for COPD Hospital Admissions in Portugal	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204499?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204499?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E5
265	204511	An open label, multi-centre, post marketing surveillance (PMS) to monitor the safety and effectiveness of ANORO administered in Korean subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in usual practice	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204511?csrf_token=1446733579.49%23%23a4c588f1ab1306bcaf12c84fab21d1297a9adffb&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204511?csrf_token=1446733579.49%23%23a4c588f1ab1306bcaf12c84fab21d1297a9adffb&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E5
266	AC4106889 (NCT00475436)	A single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ascending, 3-cohort parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of GSK573719 administered as single doses (750 µg and 1000 µg) and repeat doses over 14 days (250 µg-1000 µg once-daily) of GSK573719 in healthy male and female	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4106889?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4106889?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1

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

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		subjects		ve_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
267	AC4108123 (NCT00515502)	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000 µg) and tiotropium bromide (18 µg) via DPI in COPD patients	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4108123?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=s=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4108123?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=s=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E2
<b>Suchstrategie 2:</b>					
268	105211 (NCT00732472)	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105211?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105211?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
269	110106 (NCT00803673)	A single centre, randomized, double-blind, dose ascending, placebo-controlled study, in two parts, to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of escalating single and repeat inhaled doses of GSK573719 and placebo formulated with the excipient magnesium	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110106?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110106?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		stearate, in healthy subjects and in a healthy population of Cytochrome P450 Isoenzyme 2D6 poor metabolisers		&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
270	112008 (NCT01110018)	A single-centre, open-label, sequential, cross-over study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of 3 ascending single intravenous doses, a single 1000µg oral dose and a single 1000µg inhaled dose of GSK573719 in healthy male volunteers	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112008?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112008?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
271	112014 (NCT01362257)	An open-label, two period study to determine the excretion balance and pharmacokinetics of 14C-GSK573719, administered as single dose of an oral solution and an intravenous infusion, to healthy male adults	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112014?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112014?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
272	113073 (NCT00950807)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113073?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113073?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Daily in Subjects with COPD		&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
273	113120 (NCT01039675)	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the combination of GSK573719 and GW642444 in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113120?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113120?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
274	113208 (NCT00976144)	A single centre, randomised, placebo-controlled, four-way cross over study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 and GW642444 as monotherapies and concurrently in healthy Japanese subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113208?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113208?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
275	113359 (NCT01316887)	A 52 week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		meclidinium&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
276	113360 (NCT01316900)	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?csrf_to_ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u+meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?csrf_to_ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u+meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
277	113361 (NCT01313637)	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113361?csrf_to_ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u+meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113361?csrf_to_ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u+meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
278	113373 (NCT01313650)	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?csrf_to_ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?csrf_to_ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	
279	113374 (NCT01316913)	A multi-center trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/113374?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	A3
280	113377 (NCT01013974)	Phase I study of GSK573719 -A randomized, double blind, placebo controlled, dose ascending, single and repeat dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of inhaled dose of GSK573719 from a novel dry powder device in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/113377?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	A3
281	113589	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/113589?csrf_to	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
	(NCT01030965)	and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD		ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
282	113950 (NCT01128634)	A Single-Centre, Randomised, Open-label Study to Evaluate the Effects of Steady-State Verapamil, a Moderate P-Glycoprotein and CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of GSK573719 and GSK573719 in Combination with GW642444	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113950?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
283	114417 (NCT01328444)	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114417?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
284	114634 (NCT01636713)	A 24-week randomised, double-blind and placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder compared with placebo Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114634?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114634?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
285	114635 (NCT01521377)	A randomised, placebo-controlled, incomplete block, four period crossover , repeat dose study to evaluate the effect of the inhaled GSK573719/Vilanterol combination and GSK573719 monotherapy on electrocardiographic parameters, with moxifloxacin as a positive control, in healthy subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114635?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114635?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
286	114637 (NCT01577680)	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of single dose GSK573719 + GW643444 (VI) combination and repeat doses of GSK573719 in healthy subjects and in subjects with moderate hepatic impairment	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114637?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114637?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				Search#ps	
287	114930 (NCT01817764)	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114930?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114930?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
288	114951 (NCT01879410)	DB2114951: A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114951?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114951?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
289	115321 (NCT01372410)	A randomized, double blind, placebo controlled, incomplete block, crossover, dose ranging study to evaluate the dose response of GSK573719 administered once or twice daily over 7 days in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a "="" href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115321?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115321?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
290	115361 (NCT01702363)	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115361?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115361?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
291	115362 (NCT01376388)	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily in combination with GW642444 25 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115362?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115362?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
292	115380 (NCT01899638)	A Randomized, Open Label, 3 Crossover, Balanced Incomplete Block Study To Evaluate The Pharmacokinetics Of Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate as Monotherapies and Concurrently in Healthy Chinese Subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115380?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115380?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
293	115408 (NCT01387230)	A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115408?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115408?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
294	115487 (NCT01521390)	Randomized, double-blind, 5 period cross over study assessing lung function in healthy volunteers following single inhalations of GSK573719 Inhalation Powder from two configurations of the Novel Dry Powder Inhaler	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115487?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115487?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
295	115938 (NCT01573624)	A multi-center, randomized, double-blind, dose-ranging study to evaluate GSK573719 in combination with fluticasone furoate, fluticasone furoate alone, and an active control of fluticasone furoate/vilanterol combination in subjects with asthma	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115938?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115938?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
296	116132 (NCT02014480)	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5 mcg, Vilanterol 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116132?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116132?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
297	116133 (NCT01716520)	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116133?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116133?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
298	116134 (NCT01822899)	DB2116134: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium bromide/Vilanterol Compared with Fluticasone propionate/Salmeterol Over 12 weeks in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116134?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116134?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender="</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				r=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
299	116135 (NCT01772134)	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116135?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116135?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
300	116136 (NCT01772147)	A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116136?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116136?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
301	116213 (NCT01653483)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat dose, 2-period incomplete block crossover safety and pharmacokinetic study of umeclidinium in adolescent asthma subjects	Withdrawn	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116213?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116213?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
302	116402 (NCT01641692)	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116402?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116402?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
303	116415 (NCT01691547)	A randomized, double-blind, single dose, four way cross-over study to assess the systemic exposure, systemic pharmacodynamics and safety and tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol following single inhaled doses of Umeclidinium/Vilanterol blend + Fluticasone Furoate, Umeclidinium + Vilanterol, Fluticasone Furoate + Vilanterol and Fluticasone Furoate + Umeclidinium in healthy subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116415?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116415?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
304	116524 (NCT01725685)	A randomized, double blind, single-dose, three-period, crossover study to investigate pharmacokinetic, safety and tolerability of Fluticasone Furoate with Umeclidinium when administered in combination and as	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116524?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116524?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		monotherapies in adult healthy volunteer subjects		=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
305	116689	An integrated review to evaluate dose response of umeclidinium (GSK573719) administered once or twice daily in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116689?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116689?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
306	116844	Meta-Analysis Results Report for DB2116844: Meta-analysis of DB2113360 and DB2113374: an Integrated Review of Transition Dyspnoea Index data for Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, Vilanterol and Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116844?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116844?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
307	116853 (NCT02345161)	A Phase III, 24 Week, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study (with an Extension to 52 Weeks in a Subset of Subjects) Comparing the Efficacy, Safety and	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116853?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=u">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116853?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=u</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Tolerability of the Fixed Dose Triple Combination FF/UMEC/VI Administered Once Daily in the Morning via a Dry Powder Inhaler with Budesonide/Formoterol 400mcg/12mcg Administered Twice-Daily via a Reservoir Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
308	116855 (NCT02164513)	A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	Recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116855?csrf_token=1431431214.0%23%2301195b3badccd4a51f205c1fdb90640d6bdb868&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116855?csrf_token=1431431214.0%23%2301195b3badccd4a51f205c1fdb90640d6bdb868&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
309	116960 (NCT01899742)	DB2116960: A Randomized, Double-Dummy, Parallel Group, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of UMEC/VI (a fixed combination of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In Subjects with COPD Who Continue To Have Symptoms on Tiotropium	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116960?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116960?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
310	116961 (NCT02257385)	Study DB2116961, A Multicentre, Randomised, Blinded, Parallel Group Study to Compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a Fixed Dose Combination With Indacaterol Plus	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116961?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116961?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Tiotropium in Symptomatic Subjects With Moderate to Very Severe COPD		meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
311	116975	Population Meta-Pharmacokinetic Analysis of umeclidinium bromide/vilanterol from two Phase III studies (DB2113361, DB2113373) in Adults with Chronic Pulmonary Obstructive Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116975?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116975?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
312	117115 (NCT01777334)	A multicenter, trial comparing the efficacy and safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg once daily with Tiotropium 18 mcg once daily over 24 weeks in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
313	117157 (NCT01934153)	Characterization of Exposure from Topical Administration of [ <sup>14</sup> C] Umeclidinium to Axilla	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117157?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b92">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117157?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b92</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		or Palm of Healthy Male Subjects		7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_ from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	
314	117397	WEUSKOP6679:Post-authorization safety Electronic Medical Records database retrospective cohort study of new users of inhaled UMEC/VI or new users of inhaled UMEC in the primary care setting: UK EMR distributed network study	Active not recruiting	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/117397?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_ from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	A3
315	117410 (NCT02184611)	A 24 Week Randomised, Double blind and Placebo controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 62.5 mcg Umeclidinium Inhalatin Powder Delivered Once daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Not yet recruiting	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/117410?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_ from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	A3
316	200109	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/200109?csrf_to	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
	(NCT01957163)	(FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 1		ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
317	200110 (NCT02119286)	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200110?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
318	200167	Evidence synthesis to assess comparative efficacy of UMEC/VI versus other treatments for COPD adult patients	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200167?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
319	200311	Drug Use Investigation of ANORO ELLIPTA inhaler	Recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200311?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200311?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
320	200372	A randomized, open-labelled non-drug interventional, cross-over, dry powder inhaler device preference study to compare 'ease of use' of ELLIPTA (TM) inhaler with BREEZHALER (TM) inhaler in inhalation-device naive Japanese volunteers aged 40 years or older	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200372?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200372?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
321	200587 (NCT01894386)	An Open Label, Randomised, Four-Period Crossover, Single Dose Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Pharmacokinetics of FF/UMEC/VI Combination Administered at Dose Levels 100/62.5/25 mcg and 100/125/25 mcg and in Comparison with FF/VI (100/25 mcg) and UMEC/VI (62.5/25 mcg)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200587?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200587?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				Search#ps	
322	200699 (NCT02164539)	200699: A Clinical Study to Evaluate Four Doses of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects with an Asthmatic Component	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200699?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200699?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
323	201065	PGx7558: An Exploratory Study of Genetic Effects on Anoro (GSK573719/GW642444) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Multiple Clinical Studies	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201065?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201065?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
324	201211 (NCT02152605)	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201211?csrf_token=1431445746.74%23%23fcc58ea1eb6df545f7fcbe6e5e07be386e3bf26&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201211?csrf_token=1431445746.74%23%23fcc58ea1eb6df545f7fcbe6e5e07be386e3bf26&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				_to=&country=&state=&search=Search#ps	
325	201233	Meta-analysis of DB2116132 and DB2116133. An integrated review to evaluate dose reponse of GSK573719 administered once daily in subjects with COPD	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201233?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201233?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
326	201280	Evidence synthesis to assess comparative efficacy of UMEC versus other treatments for COPD adult patients	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201280?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201280?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
327	201314 (NCT02257372)	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	Completed	<a "="" href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201314?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201314?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
328	201315 (NCT02236611)	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201315?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201315?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
329	201316 (NCT02207829)	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
330	201317 (NCT02275052)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Effect of the Combination of Umeclidinium and Vilanterol on Exercise Endurance Time in Subjects with COPD	Recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201317?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201317?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
331	201450	ENCRUSE ELLIPTA Drug Use Investigation	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201450?csrf_token=1446733816.91%23%2373477a21d918e99337249a2228f0fa8f381d2293&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201450?csrf_token=1446733816.91%23%2373477a21d918e99337249a2228f0fa8f381d2293&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
332	201703 (NCT02302417)	The Utility of a Clinical Questionnaire to Identify Subjects with Features of Both Asthma and COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201703?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201703?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
333	202093	A Phase 2a Study to Evaluate the Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Clinical Effect of Topically Applied Umeclidinium/GSK573719 in Subjects with Primary Axillary Hyperhidrosis	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/202093?csrf_token=1446724530.44%23%232c85abd95655c2327a2d9fcd84de02041c16343&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/202093?csrf_token=1446724530.44%23%232c85abd95655c2327a2d9fcd84de02041c16343&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
334	204499	A Multicentre Observational Study with 90-days Follow-up Period to Evaluate Clinical Practice Variability as well as Clinical and Organisational Factors Related to Outcomes for COPD Hospital Admissions in Portugal	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204499?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204499?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
335	204511	An open label, multi-centre, post marketing surveillance (PMS) to monitor the safety and effectiveness of ANORO administered in Korean subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in usual practice	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204511?csrf_token=1446733816.91%23%2373477a21d918e99337249a2228f0fa8f381d2293&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204511?csrf_token=1446733816.91%23%2373477a21d918e99337249a2228f0fa8f381d2293&amp;search_terms=umec&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
336	AC4106889 (NCT00475436)	A single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ascending, 3-cohort parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of GSK573719 administered as single doses (750 µg and 1000 µg) and repeat doses over 14 days (250 µg-1000 µg once-daily) of GSK573719 in healthy male and female	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4106889?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4106889?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		subjects		ve_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
337	AC4108123 (NCT00515502)	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000 µg) and tiotropium bromide (18 µg) via DPI in COPD patients	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4108123?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=s=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4108123?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=s=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
<b>Suchstrategie 3:</b>					
338	105211 (NCT00732472)	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105211?csrf_token=1431442276.09%23%23c01bde93e925aacc10bc68af7fbcdfbd8cc8bfa&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105211?csrf_token=1431442276.09%23%23c01bde93e925aacc10bc68af7fbcdfbd8cc8bfa&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
339	110106 (NCT00803673)	A single centre, randomized, double-blind, dose ascending, placebo-controlled study, in two parts, to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of escalating single and repeat inhaled doses of GSK573719 and placebo formulated with the excipient magnesium	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110106?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110106?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		stearate, in healthy subjects and in a healthy population of Cytochrome P450 Isoenzyme 2D6 poor metabolisers		&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
340	112008 (NCT01110018)	A single-centre, open-label, sequential, cross-over study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of 3 ascending single intravenous doses, a single 1000µg oral dose and a single 1000µg inhaled dose of GSK573719 in healthy male volunteers	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112008?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112008?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
341	112014 (NCT01362257)	An open-label, two period study to determine the excretion balance and pharmacokinetics of 14C-GSK573719, administered as single dose of an oral solution and an intravenous infusion, to healthy male adults	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112014?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112014?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
342	113073 (NCT00950807)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113073?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113073?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Daily in Subjects with COPD		&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
343	113120 (NCT01039675)	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the combination of GSK573719 and GW642444 in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113120?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113120?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
344	113208 (NCT00976144)	A single centre, randomised, placebo-controlled, four-way cross over study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 and GW642444 as monotherapies and concurrently in healthy Japanese subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113208?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113208?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
345	113359 (NCT01316887)	A 52 week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?csrf_token=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=umeclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		meclidinium&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
346	113360 (NCT01316900)	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?csrf_to ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113360?csrf_to ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
347	113361 (NCT01313637)	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113361?csrf_to ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113361?csrf_to ken=1431360916.24%23%2356fd19ab60126edc810b5cb0f262688a6e5b3a8d&amp;search_terms=u meclidinium&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
348	113373 (NCT01313650)	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease		7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	
349	113374 (NCT01316913)	A multi-center trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/113374?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	A3
350	113377 (NCT01013974)	Phase I study of GSK573719 -A randomized, double blind, placebo controlled, dose ascending, single and repeat dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of inhaled dose of GSK573719 from a novel dry powder device in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/113377?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b92 7546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type =&document_type=&recruitment=&conditions =&compounds=&lead=&collaborators=&gende r=&patient_level_data=&age_from=&age_from _type=&age_to=&age_to_type=&first_receive from=&first_receive_to=&last_updated_from= &last_updated_to=&country=&state=&search= Search#ps	A3
351	113589	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy	Completed	http://www.gsk- clinicalstudyregister.com/study/113589?csrf_to	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
	(NCT01030965)	and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD		ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
352	113950 (NCT01128634)	A Single-Centre, Randomised, Open-label Study to Evaluate the Effects of Steady-State Verapamil, a Moderate P-Glycoprotein and CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of GSK573719 and GSK573719 in Combination with GW642444	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113950?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
353	114417 (NCT01328444)	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114417?csrf_to ken=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&search_terms=u meclidinium+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
354	114418 (NCT01323660)	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114418?csrf_token=1431443041.42%23%231d2f3a3250eb7fc72464b5c8291c5007f9473e46&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114418?csrf_token=1431443041.42%23%231d2f3a3250eb7fc72464b5c8291c5007f9473e46&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3
355	114634 (NCT01636713)	A 24-week randomised, double-blind and placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder compared with placebo Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114634?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114634?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
356	114635 (NCT01521377)	A randomised, placebo-controlled, incomplete block, four period crossover , repeat dose study to evaluate the effect of the inhaled GSK573719/Vilanterol combination and GSK573719 monotherapy on electrocardiographic parameters, with moxifloxacin as a positive control, in healthy subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114635?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114635?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				Search#ps	
357	114636 (NCT01571999)	A single-blind, non-randomized pharmacokinetic and safety study of single dose of GSK573719 and GSK573719 + GW642444 combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114636?csrf_token=1431449852.14%23%2334ca3cc4cc0c8b791d51d4908966c8d9c143a389&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114636?csrf_token=1431449852.14%23%2334ca3cc4cc0c8b791d51d4908966c8d9c143a389&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E1
358	114637 (NCT01577680)	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of single dose GSK573719 + GW643444 (VI) combination and repeat doses of GSK573719 in healthy subjects and in subjects with moderate hepatic impairment	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114637?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114637?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
359	115321 (NCT01372410)	A randomized, double blind, placebo controlled, incomplete block, crossover, dose ranging study to evaluate the dose response of GSK573719 administered once or twice daily over 7 days in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Completed	<a "="" href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115321?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115321?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
360	115361 (NCT01702363)	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115361?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115361?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
361	115362 (NCT01376388)	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily in combination with GW642444 25 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115362?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115362?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
362	115408 (NCT01387230)	A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115408?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115408?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
363	115487 (NCT01521390)	Randomized, double-blind, 5 period cross over study assessing lung function in healthy volunteers following single inhalations of GSK573719 Inhalation Powder from two configurations of the Novel Dry Powder Inhaler	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115487?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115487?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
364	115938 (NCT01573624)	A multi-center, randomized, double-blind, dose-ranging study to evaluate GSK573719 in combination with fluticasone furoate, fluticasone furoate alone, and an active control of fluticasone furoate/vilanterol combination in subjects with asthma	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115938?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115938?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
365	116689	An integrated review to evaluate dose response of umeclidinium (GSK573719) administered once or twice daily in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116689?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116689?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type</a>	A3

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

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
366	116975	Population Meta-Pharmacokinetic Analysis of umeclidinium bromide/vilanterol from two Phase III studies (DB2113361, DB2113373) in Adults with Chronic Pulmonary Obstructive Disease (COPD)	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116975?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116975?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
367	201065	PGx7558: An Exploratory Study of Genetic Effects on Anoro (GSK573719/GW642444) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Multiple Clinical Studies	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201065?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201065?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
368	201066	PGx6712: An Exploratory Study of the Effects of 2 Common Variants in ADRB2 on Anoro (GSK573719/GW642444) Efficacy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Multiple Clinical Studies	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201066?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201066?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	E3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				atient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
369	201211 (NCT02152605)	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201211?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201211?csrf_token=1431449861.2%23%23072e4c386152f9a4d8ba0ccc334f31b30da68b29&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
370	201233	Meta-analysis of DB2116132 and DB2116133. An integrated review to evaluate dose reponse of GSK573719 administered once daily in subjects with COPD	Active not recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201233?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201233?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_terms=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
371	202093	A Phase 2a Study to Evaluate the Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Clinical Effect of Topically Applied Umeclidinium/GSK573719 in Subjects with Primary Axillary Hyperhidrosis	Not yet recruiting	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/202093?csrf_token=1446724530.44%23%232c85abd95655c2327a2d9fdcd84de02041c16343&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/202093?csrf_token=1446724530.44%23%232c85abd95655c2327a2d9fdcd84de02041c16343&amp;search_terms=GSK573719&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
				omounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
372	AC4106889 (NCT00475436)	A single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ascending, 3-cohort parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of GSK573719 administered as single doses (750 µg and 1000 µg) and repeat doses over 14 days (250 µg-1000 µg once-daily) of GSK573719 in healthy male and female subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4106889?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4106889?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
373	AC4108123 (NCT00515502)	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000 µg) and tiotropium bromide (18 µg) via DPI in COPD patients	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4108123?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/AC4108123?csrf_token=1431419239.39%23%23fb01743de603b927546219db41cf6317d3419897&amp;search_term=umeclidinium+&amp;titles=&amp;study_ids=&amp;study_type=&amp;document_type=&amp;recruitment=&amp;conditions=&amp;compounds=&amp;lead=&amp;collaborators=&amp;gender=&amp;patient_level_data=&amp;age_from=&amp;age_from_type=&amp;age_to=&amp;age_to_type=&amp;first_receive_from=&amp;first_receive_to=&amp;last_updated_from=&amp;last_updated_to=&amp;country=&amp;state=&amp;search=Search#ps</a>	A3
<b>Suchstrategie 4:</b>					
374	116402 (NCT01641692)	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects	Completed	<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116402?csrf_token=1431443713.17%23%2304070ecd4b15688">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116402?csrf_token=1431443713.17%23%2304070ecd4b15688</a>	A3

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

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschlussgrund
		with asthma		8b3358b7370ccb3a2fe3eb&search_terms=GSK+573719+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
<b>Suchstrategie 5:</b>					
Keine Treffer					
<b>Suchstrategie 6:</b>					
Keine Treffer					
<b>Suchstrategie 7:</b>					
Keine Treffer					

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**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 4-157 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 4-157 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	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	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Die folgende Tabelle stellt das im Rahmen der Studie vorgesehene Studiendesign und die zugehörige Methodik gemäß Studienprotokoll dar. Wie im Protokoll beschrieben wurden für die vorab festgelegten Auswertungen der 12-Wochen Daten (Hauptauswertung) und der 24-Wochen Daten (Verlängerung), die nur für eine Subpopulation erhoben wurden, jeweils zwei Statistische Analysepläne und Studienberichte erstellt. Zusätzlich wurde, zur Planung der Analysen die speziell für die Nutzenbewertung benötigt werden, ein weiterer Analyseplan erstellt.

Alle für die Nutzenbewertung zusätzlich relevanten Informationen finden sich im Hauptteil des Dossiers.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201316

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäre Fragestellung:</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg Inhalationspulver QD mit Tiotropium 18 mcg QD bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen.</p> <p>In Deutschland eingeschlossene Patienten erhielten, weiterhin verblindet, die Studienmedikation für insgesamt 24 Wochen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg QD, im Vergleich mit Tiotropium 18 mcg QD bei Patienten mit COPD.</p> <p>1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg QD + Placebo QD</li> <li>• Tiotropium 18 mcg QD + Placebo QD</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 01 vom 22. Mai 2014</b></p> <p>Folgende relevante Änderung der Methodik wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausweitung der Studiendauer für alle in Deutschland aufgenommenen Patienten mit verblindeter Behandlung von 12 auf 24 Wochen</li> <li>• Einführung einer neuen ITT-Population für Deutschland (ITTG)</li> <li>• Ergänzung der statistischen Analyse für die zusätzlichen Daten (SGRQ, CAT, Verwendung von Notfallmedikation und Sicherheit) der in Deutschland eingeschlossenen Patienten</li> <li>• Ausschlusskriterium 6: Ausschluss von Patienten mit sowohl mittlerer als auch schwerer Nierenschwäche (statt ausschließlich schwerer Nierenschwäche), es sei denn, der Nutzen würde nach Ansicht des Prüfarztes die Risiken, in Bezug auf die Zulassung von Tiotropium, überwiegen.</li> </ul> <p><b>Amendment 02 vom 26. September 2014</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass eine einzelne Dosis aus dem NDPI aus einer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inhalation aus dem NDPI besteht und dass eine einzelne Dosis Tiotropium oder entsprechendes Placebo aus zwei Inhalationen der in Pulverform vorliegenden Inhalte einer einzigen Kapsel mit dem HandiHaler<sup>®</sup> besteht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der Berechnung der Compliance</li> <li>• Erhebung von ereignisspezifischen Informationen zu Pneumonie-UEs in einem spezifischen eCRF</li> <li>• Klarstellung, dass Compliance mit dem HandiHaler<sup>®</sup> durch das Zählen der „unbenutzten“ verbleibenden Kapseln bestimmt wird.</li> </ul> <p><b>Statistischer Analyseplan vom 26. Juni 2015 (Hauptauswertung) und 29. Juni 2015 (Verlängerung)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Auswertungen von TDI, SGRQ, CAT, Forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> Talspiegel) wurden für alle vorliegende Zeitpunkte durchgeführt</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulante Patienten</li> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung, vor Studieneinschluss datiert und unterzeichnet</li> <li>• Alter <math>\geq 40</math> Jahre zu Visite 1</li> <li>• Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmen, während der Studie, von Screening bis zum Ende des Follow-up, eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden)</li> <li>• COPD-Patienten mit einer bestätigten Erkrankung entsprechend den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).</li> <li>• Raucher und ehemalige Raucher mit <math>\geq 10</math> Packungsjahren</li> <li>• Schwere der Erkrankung: Pre- und post-Albuterol/Salbutamol ein FEV<sub>1</sub>/FVC Verhältnis <math>&lt; 0,70</math> und post-Albuterol/Salbutamol FEV<sub>1</sub> <math>\geq 30\%</math> und <math>\leq 70\%</math> des Sollwerts, basierend auf der ERS Global Lung Function Initiative, zu Visite 1.</li> <li>• Dyspnoe: Wert von <math>\geq 2</math> auf der Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) zu Visite 1.</li> <li>• Frankreich: nur Mitglieder oder Leistungsberechtigte einer Sozialversicherung</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante oder vorliegende Schwangerschaft / Stillen</li> <li>• Bestehende Asthmdiagnose</li> <li>• Sonstige Erkrankungen der Atemwege neben COPD (bekannter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, aktive Lungeninfektion wie z.B. Tuberkulose) und Lungenkrebs oder eine andere signifikante Erkrankung der Atemwege</li> <li>• Andere Erkrankungen / Anomalien: Patienten, bei denen es als unwahrscheinlich angesehen wird, dass sie die Studiendauer überleben oder mit einer rapide voranschreitenden oder unmittelbar lebensbedrohlichen Erkrankung, sowie Patienten mit Erkrankungen, die die respiratorische Funktion beeinträchtigen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>können</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C), es sei denn, der Vorteil der Teilnahme überwiegt nach Ansicht des Prüfarztes die Risiken</li> <li>• Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz, es sei denn, der Vorteil der Teilnahme überwiegt nach Ansicht des Prüfarztes die Risiken</li> <li>• Instabile oder lebensbedrohliche kardiologische Erkrankung: Einschluss nur, wenn der Vorteil der Teilnahme nach Ansicht des Prüfarztes die Risiken überwiegt</li> <li>• Allergie/Hypersensitivität gegenüber anticholinergen/muskarinischen Rezeptorenantagonisten, Sympathomimetika, Laktose-/Milchproteinen oder Magnesiumstearat</li> <li>• Antimuskarinische Effekte: Patienten mit Erkrankungen wie einem Glaukom des schmalen Winkels, Harnverhalt, Prostatavergrößerung oder Blasenhalobstruktion sollten nur in Betracht gezogen werden, wenn der Vorteil der Teilnahme nach Ansicht des Prüfarztes die Risiken überwiegt</li> <li>• Hospitalisierung wegen COPD oder Pneumonie im Zeitraum von 12 Wochen vor Visite 1</li> <li>• Lungenresektion im Zeitraum von 12 Monaten vor Visite 1</li> <li>• Anomalie im 12-Ableitungs-EKG im Zusammenhang mit der medizinischen Vorgeschichte des Patienten: Ausschluss durch den Prüfarzt, wenn eine Teilnahme an der Studie ein ungebührliches Risiko bedeuten würde. Patienten mit Vorhofflimmern und einer Herzfrequenz &gt;120 bpm, anhaltende oder nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie, Herzblock Mobitz Typ II zweiten Grades oder Herzblock dritten Grades (ohne Herzschrittmacher)</li> <li>• Unfähigkeit, für die erforderlichen vier Stunden vor der Spirometrie zu jeder Visite ohne Albuterol/Salbutamol auszukommen</li> <li>• Nutzung weiterer Medikamente in jeweils definierten spezifischen Zeiträumen vor Visite 1. Eine vollständige Auflistung findet sich im Studienprotokoll.</li> <li>• Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) für mehr als 12 Stunden pro Tag.</li> <li>• Regelmäßige Nutzung von kurzwirksamen Bronchodilatoren (z.B. Albuterol/Salbutamol) via Zerstäubungstherapie</li> <li>• Teilnahme in der akuten Phase eines Lungenrehabilitationsprogrammes innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1</li> <li>• Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre vor Visite 1</li> <li>• Unmittelbare Verwandtschaft mit dem Prüfarzt, Sub-Prüfarzt, Studienkoordinator, oder einem Angestellten eines teilnehmenden Studienzentrums</li> <li>• Unfähigkeit, zu Lesen oder einen Fragebogen auszufüllen.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><b>Sponsor der Studie</b> GlaxoSmithKline Research &amp; Development Limited</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Unterzeichner des Sponsors</b> Alison Church, MD, Project Physician Leader and Director Clinical Development, Respiratory Medicines Development Center</p> <p><b>Leitender Prüfarzt</b> Für Deutschland: Dr. med. Jutta Beier, Wiesbaden</p> <p><b>Statistischer Analyseplan (Hauptauswertung und Verlängerung)</b> Sally Kilbride, Principal Statistician (Qsci Clinical Statistics) Shah, Palvi, Manager Statistics and Programming (Qsci Clinical Statistics)</p> <p><b>Studienmanagement und Monitoring</b> Sponsor Global Medical Monitor: Sanjeev Khindri, GlaxoSmithKline Back-Up Medical Monitor: Alison Church, GlaxoSmithKline</p> <p><b>Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen</b> Quest Diagnostics (Valencia, California, USA; San Juan Capistrano, California, USA; Heston, Middlesex, UK and Little Rock, Arkansas, USA)</p> <p><b>Standardisierte Spirometrie und EKG Technologie</b> eResearch Technology (ERT) (Hoechberg, Germany)</p> <p><b>Studienzentren</b> 99 Studienzentren in 12 Ländern: Kanada (11), Chile (5), Dänemark (4), Frankreich (5), Deutschland (11), Italien (5), Rumänien (10), Russland (22), Südkorea (6), Südafrika (10), Ukraine (9), USA (1)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UMEC Inhalationspulver 62,5 mcg QD verabreicht mittels eines Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) + Placebo verabreicht mittels eines HandiHalers<sup>®</sup></li> <li>• Tiotropium 18 mcg QD, verabreicht mittels eines HandiHalers<sup>®</sup> + Placebo verabreicht mittels eines NDPI</li> </ul> <p>Die Patienten wurden instruiert, jeden Morgen je eine Dosis sowohl aus dem NDPI (d.h. 1 Inhalation) und dem HandiHaler<sup>®</sup> (d.h. 2 Inhalationen des Pulverinhalts aus einer einzelnen Kapsel) einzunehmen.</p> <p>Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Für in Deutschland eingeschlossene Patienten betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen.</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><b>Primärer Endpunkt:</b> Forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> Talspiegel) nach 12 Behandlungswochen an Tag 85.</p> <p><b>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtete mittlere FEV<sub>1</sub> über 0-12 Stunden nach Dosisverabreichung zu Tag 1 und Tag 84 (Woche 12) in einer Teilpopulation (TFH Population)</li> <li>• Gewichtete mittlere FEV<sub>1</sub> über 12-24 Stunden nach Dosisverabreichung zu Tag 1 und Tag 84 (Woche 12) in einer Teilpopulation (TFH Population)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtete mittlere FEV<sub>1</sub> über 0-24 Stunden nach Dosisverabreichung zu Tag 1 und Tag 84 (Woche 12) in einer Teilpopulation (TFH Population)</li> <li>• Forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> Talspiegel) an den Tagen 2, 28, 56 und 84.</li> <li>• Transition Dyspnea Index (TDI) Focal Score an Tag 28, 56 und 84.</li> <li>• TDI Responder an den Tagen 28, 56 und 84.</li> <li>• Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) und Studientage ohne Notfallmedikation über den Zeitraum der Studiendauer (von Tag 1 bis maximal Woche 12)</li> <li>• 24-Stunden-Serien-Spirometrie für FEV<sub>1</sub> in einer Teilpopulation (TFH Population) an Tag 1 und 84</li> <li>• Zeit bis zum Eintritt der Wirkung (100 ml Veränderung von Baseline im FEV<sub>1</sub> (post-dose) an Tag ein in einer Teilpopulation (TFH Population)</li> <li>• FVC Talspiegel an den Tagen 2, 28, 56, 84 und 85</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte: Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Gesamtwert an Tag 28 und 84.</li> <li>• SGRQ Responder an Tag 28 und 84 (Patienten mit einer Reduktion im SGRQ-Wert um 4 Einheiten oder mehr seit Baseline)</li> <li>• COPD Assessment Test (CAT) Wert an Tag 28 und 84.</li> <li>• CAT Responder an Tag 28 und 84 (Patienten mit einer Reduktion im CAT-Wert um 2 Einheiten oder mehr seit Baseline)</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte: Inhalatorenbewertung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präferenzen der Patienten für den NDPI (ELLIPTA) im Vergleich zum HandiHaler<sup>®</sup> in Woche 12.</li> <li>• Bewertung der Einfachheit der Handhabung für den NDPI (ELLIPTA) im Vergleich mit dem HandiHaler<sup>®</sup> an Tag 28 und 84.</li> <li>• Anteil der Patienten in einer Teilpopulation (IE Population) mit mindestens einem kritischen Handhabungsfehler mit dem NDPI (ELLIPTA) im Vergleich zum HandiHaler<sup>®</sup> an Tag 1, 28 und 84.</li> <li>• Anteil der Patienten in einer Teilpopulation (IE Population) in ausgewählten Studienzentren, mit mindestens einem allgemeinen Handhabungsfehler mit dem NDPI (ELLIPTA) im Vergleich zum HandiHaler<sup>®</sup> an Tag 1, 28 und 84.</li> </ul> <p><b>Weitere Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Vitalzeichen (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck)</li> <li>• Inzidenz von COPD Exazerbationen</li> </ul> <p><b>24 Wochen Verlängerung der Studie</b> Zusätzliche Erhebung der folgenden Endpunkte, für in Deutschland</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in die Studie aufgenommene Patienten, über einen um 12 Wochen verlängerten Zeitraum (d.h. eine Gesamtdauer von 24 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Gesamtwert an Tag 112, 140 und 168</li> <li>• SGRQ Responder an Tag 112, 140 und 168 (Patienten mit einer Reduktion im SGRQ-Wert um 4 Einheiten oder mehr seit Baseline)</li> <li>• COPD Assessment Test (CAT) Wert an Tag 112, 140 und 168</li> <li>• CAT Responder an Tag 112, 140 und 168 (Patienten mit einer Reduktion im CAT-Wert um 2 Einheiten oder mehr seit Baseline)</li> <li>• Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) und Studientage ohne Notfallmedikation über den Zeitraum der Studiendauer (von Tag 1 bis maximal Woche 24)</li> <li>• Inzidenz unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Vitalzeichen (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck)</li> <li>• Inzidenz von COPD Exazerbationen</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zur Fallzahlplanung wurde ein einseitiges Signifikanzniveau von 2,5% und eine geschätzte Standardabweichung (SD) für FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) von 220 ml verwendet. Der Schätzer der SD basiert auf einer Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analyse von vorausgegangenen Phase IIIa Studien mit COPD-Patienten.</p> <p>Eine Studie mit 816 auswertbaren Patienten für die primäre Analyse hat unter diesen Annahmen eine Power von 90%, um die Nicht-Unterlegenheit von UMEC gegenüber Tiotropium auf Basis des FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) am Tag 85 festzustellen, wenn die Grenze der Nicht-Unterlegenheit bei 50 ml liegt und der wahre mittlere Behandlungsunterschied bei 0 ml liegt.</p> <p>Es wurde geschätzt, dass ca. 10% der Patienten, für die eine Erhebung am Tag 85 durchgeführt werden konnte, aus der Per Protocol Population ausgeschlossen werden würden. Dies würde 905 Patienten mit einer Erhebung am Tag 85 in der ITT-Population erforderlich machen. Unter Berücksichtigung einer Abbruchrate von 10% war geplant, insgesamt 1006 Patienten zu randomisieren.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es war keine formelle Zwischenanalyse geplant.</p> <p>Die Studie enthält für Patienten aus Deutschland eine verblindete Verlängerung der Behandlungsphase über Woche 12 hinaus bis zu Woche 24</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Der Randomisierungscode wurde von GSK unter Verwendung des validierten Computersystems RandAll Version NG generiert und verwaltet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme. Die Randomisierung wurde nach der Teilnahme an den 24-Stunden-Serien-FEV <sub>1</sub> -Messungen stratifiziert.
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 Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Der Randomisierungscode wurde von GSK unter Verwendung des validierten Computersystems RandAll Version NG generiert und verwaltet. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten zentral, mittels RAMOS IRT (Interactive Response Technology), in die Studie randomisiert und ihnen die verblindete Studienmedikation zugeteilt.
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?	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Patienten wurden entsprechend dem Randomisierungsplan einer Behandlung zugeteilt. Der Randomisierungscode wurde von GSK unter Verwendung des validierten Computersystems RandAll Version NG generiert und verwaltet. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten zentral, mittels RAMOS IRT (Interactive Response Technology), in die Studie randomisiert Eine Randomisierungsnummer die einmal an einen Patienten vergeben wurde konnte keinem anderen Patienten mehr zugeordnet werden.
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?	Die Patienten waren verblindet. Jeder Studienteilnehmer erhielt sowohl einen NDPI als auch einen HandiHaler <sup>®</sup> , und sollte beide an jedem Tag der Behandlungsphase verwenden, um sich damit entweder die aktive Substanz oder Placebo zu verabreichen. Jeder Patient erhielt sowohl eine aktive Substanz, entweder aus NDPI oder aus dem HandiHaler <sup>®</sup> , als auch Placebo aus dem jeweils anderen Inhalator. Da für diese Studie ein Design mit parallelen Gruppen gewählt wurde, wurden die Patienten in einen Behandlungsarm randomisiert, dem sie für den gesamten Studienzeitraum angehörten. Die Verblindung von Tiotropium konnte nicht vollständig gewährleistet werden, da die Kapseln mit dem Wirkstoff, im Gegensatz zu den Kapseln mit Placebo, einen Aufdruck des Warenzeichens hatten. Die Patienten hatten jedoch keine Kenntnis über Art der Verblindung und diesen Unterschied. Daher sah die Studienmedikation für jeden individuellen Teilnehmer über den gesamten Studienzeitraum hinweg gleich aus. Zudem wurde die Studienmedikation den Patienten in jedem Studienzentrum von einer Person ausgehändigt, die nicht an den Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen für den jeweiligen Patienten beteiligt war. Der Studienkoordinator und der Prüfarzt, die die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen mit dem Patienten durchführten, waren somit ebenfalls gegenüber der zugeteilten Medikation bis zum Studienende nach 12 bzw. 24 Wochen verblindet. Einzelne Mitglieder des Studienteams hatten jedoch nach Entblindung der 12 Wochen Daten Zugang zu den

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierungsunterlagen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Jeder Studienteilnehmer erhielt sowohl einen NDPI als auch einen HandiHaler<sup>®</sup>, und sollte beide an jedem Tag der Behandlungsphase verwenden, um sich damit entweder die aktive Substanz oder Placebo zu verabreichen.</p> <p>Jeder Patient erhielt sowohl eine aktive Substanz, entweder aus NDPI oder aus dem HandiHaler<sup>®</sup>, als auch Placebo aus dem jeweils anderen Inhalator.</p> <p>Die Verblindung von Tiotropium konnte nicht vollständig gewährleistet werden, da die Tiotropium-Kapseln mit einem Aufdruck des Warenzeichens versehen sind, die Placebo-Kapseln jedoch nicht, obwohl sie sonst farblich eng an Tiotropium angepasst wurden.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> Talspiegel) nach 12 Behandlungswochen an Tag 85 zur klinischen Visite.</p> <p>FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) am Behandlungstag 85 ist definiert als Mittelwert der Messungen 23 und 24 Stunden nach Dosisverabreichung am Behandlungstag 84 (d.h. Visite in Woche 12).</p> <p>FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) am Tag 85 wurde für die PP-Population unter Verwendung einer Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analyse unter Berücksichtigung von Kovariablen ausgewertet.</p> <p>Die primäre Auswertung erfolgte für die PP-Population.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>Die folgenden weiteren Lungenfunktionsendpunkte und Endpunkte zur Lebensqualität werden, ebenso wie der primäre Endpunkt, unter Verwendung einer Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analyse unter Berücksichtigung von Kovariablen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtete mittlere FEV<sub>1</sub> über 0-12 Stunden nach Dosisverabreichung</li> <li>• Gewichtete mittlere FEV<sub>1</sub> über 12-24 Stunden nach Dosisverabreichung</li> <li>• Gewichtete mittlere FEV<sub>1</sub> über 0-24 Stunden nach Dosisverabreichung</li> <li>• Forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> Talspiegel)</li> <li>• Transition Dyspnea Index (TDI) Focal Score</li> <li>• St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Gesamtwert</li> <li>• COPD Assessment Test (CAT) Wert</li> </ul> <p>Die Responderanalysen für die Endpunkte TDI Responder, SGRQ Responder und CAT Responder werden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung von Kovariablen ausgewertet.</p> <p>Die beiden Endpunkte zur Notfallmedikation, Inhalationen pro Studientag und Studientage ohne Notfallmedikation, werden unter Verwendung einer Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analyse unter Berücksichtigung von Kovariablen ausgewertet</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Sicherheitsendpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden die absoluten und relativen Häufigkeiten in verschiedenen Kategorien (u.a. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), arzneimittelbedingte UE und SUE), gruppiert nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term, zusammenfassend dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) wurden die folgenden Subgruppen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination aus Baseline Eosinophilen und ICS-Gebrauch</li> </ul> <p>Weiter wurden für diesen Endpunkt folgende Subgruppen deskriptiv dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GOLD Grade (1-4)</li> <li>• GOLD Kategorie A-D basierend auf den mMRC</li> <li>• GOLD Kategorie A-D basierend auf dem CAT</li> <li>• ICS-Gebrauch an Screening</li> <li>• Behandlungsstatus (naiv)</li> </ul> <p>Die Analyse des primären Endpunkts wurde für die ITT-Population wiederholt. Für den Fall, dass sich die Ergebnisse der PP und ITT-Analysen unterscheiden sollten, sollten weitere Analysen durchgeführt werden.</p> <p>Weiter wurden die Interaktionen von Baseline FEV<sub>1</sub>, Zentrumsgruppe, Zugehörigkeit zur THF-Population mit der Behandlung für den primären Endpunkt in einer MMRM Analyse untersucht.</p>
<b>Resultate</b>		
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	<p><b>ITT-Population (Behandlungsdauer 12 Wochen):</b></p> <p>Randomisierte Patientenpopulation: N=1017</p> <p>Randomisierte Patienten ohne Verabreichung von Studienmedikation: N=0</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=1017</p> <p>Patienten in der Per Protokoll (PP) Population, für die primäre Analyse verwendet: N=976</p> <p>Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg QD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) n=509</li> <li>b) n=509</li> <li>c) n=489 (PP)</li> </ul> <p>Tiotropium 18 mcg QD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) n=508</li> </ul>

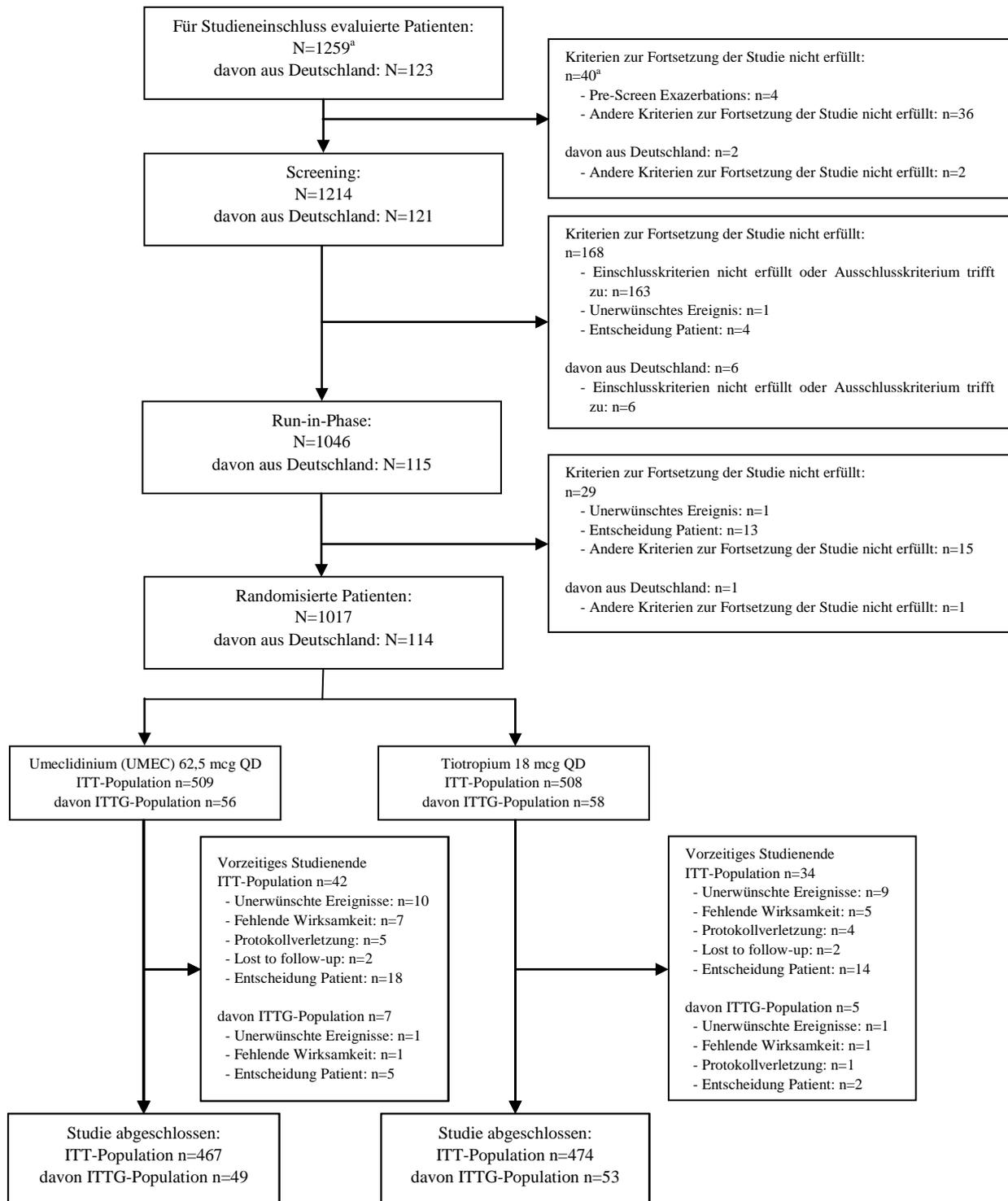
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b) n=508 c) n=487 (PP)</p> <p><b>ITTG-Population (Teilpopulation der ITT-Population, Behandlungsdauer 24 Wochen):</b> Randomisierte Patientenpopulation: N=114 Randomisierte Patienten ohne Verabreichung von Studienmedikation: N=0 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=114</p> <p>Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg QD</p> <p>a) n=56 b) n=56 c) Der primäre Endpunkt wurde in der ITTG-Population nicht erhoben</p> <p>Tiotropium 18 mcg QD</p> <p>a) n=58 b) n=58 c) Der primäre Endpunkt wurde in der ITTG-Population nicht erhoben</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>ITT-Population (Behandlungsdauer 12 Wochen):</b></p> <p><b>Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg QD</b> Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: n=509 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=42 Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse: n=10</li> <li>- Fehlende Wirksamkeit: n=7</li> <li>- Lost to follow-up: n=2</li> <li>- Entscheidung Patient: n=18</li> <li>- Protokollverletzung: n=5</li> </ul> <p><b>Tiotropium 18 mcg QD</b> Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: n=508 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=34 Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse: n=9</li> <li>- Fehlende Wirksamkeit: n=5</li> <li>- Lost to follow-up: n=2</li> <li>- Entscheidung Patient: n=14</li> <li>- Protokollverletzung: n=4</li> </ul> <p><b>ITTG-Population (Teilpopulation der ITT-Population, Behandlungsdauer 24 Wochen):</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Umeclidinium (UMEC) 62,5 mcg QD</b>  Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: n=56  Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=7  Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse: n=1</li> <li>- Fehlende Wirksamkeit: n=1</li> <li>- Entscheidung Patient: n=5</li> </ul> <p><b>Tiotropium 18 mcg QD</b>  Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: n=58  Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=5  Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse: n=1</li> <li>- Fehlende Wirksamkeit: n=1</li> <li>- Entscheidung Patient: n=2</li> <li>- Protokollverletzung: n=1</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Initiierung der Studie: 30. September 2014  Hauptstudie (Behandlungsdauer 12 Wochen):  Abschluss der Studie: 18. Mai 2015  Behandlungsdauer: 12 Wochen  Gesamtstudiendauer: ca. 15 Wochen.</p> <p>Verlängerung in Deutschland (Behandlungsdauer 24 Wochen):  Abschluss der Studie: 15. Juni 2015  Behandlungsdauer: 24 Wochen  Gesamtstudiendauer: ca. 27 Wochen</p> <p><b>ITT-Population (Behandlungsdauer 12 Wochen)</b>  Bis zu 8 klinische Visiten auf ambulanter Basis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-Screening (Visite 0): schriftliche Einwilligung, Daten zu Demografie, Exazerbations-Vorgeschichte und Begleitmedikationen</li> <li>• Screening (Visite 1): teilweise am gleichen Tag wie Pre-Screening</li> <li>• 7- bis 14-tägige Run-In Phase</li> <li>• Randomisierung zu Tag 1 (V2)</li> <li>• Visiten nach Randomisierung: Tag 2 (V3), Tag 28 (V4), Tag 56 (V5), Tag 84 (V6) und Tag 85 (V7).</li> <li>• Follow-Up Telefonanruf ca. 7 Tage (±2 Tage) nach der letzten klinischen Visite</li> </ul> <p><b>ITTG-Population (Teilpopulation der ITT-Population, Behandlungsdauer 24 Wochen):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Visiten zu Woche 16 (Tag 112, V8), Woche 20 (Tag</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		140, V9) und Woche 24 (Tag 168, V10)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

## Studie 201316



<sup>a</sup> 11 Patienten (1,2,3,4,5,106,107,108,109,110,111) gaben die informierte Einwilligung vor Initiierung des Studienzentrums und wurden in InForm eingetragen. Dieses Zentrum wurde nie initiiert, und die Patienten setzten die Studie daher nicht fort. Allerdings wurden 6 dieser Patienten (106, 107, 108, 109, 110,111) als Pre-Screen Failures in InForm vermerkt, bevor die Datenbank für dieses Zentrum geschlossen wurde. Aus diesem Grund wurden diese 11 Patienten in die Anzahl der für den Studieneinschluss evaluierten Patienten eingeschlossen, aber nur 6 dieser Patienten wurden als Pre-Screen Failures erfasst.

Anmerkung: Die Darstellung im Flow-Chart beschränkt sich auf die im Studienbericht für die Auswertung a priori vorgesehenen Populationen. Weitere Details zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Populationen finden sich in Kapitel 4.3.1.2.1.

**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.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird analog zu 4.3.1.2.2 separat für die Teilpopulationen ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, sowie für die ergänzend dargestellte ITT-Studienpopulation, beschrieben.

Die komplette Studiendurchführung und die Auswertung der 12-Wochen Daten (Hauptauswertung, ITT-Population), sowie der 24-Wochen Daten (Verlängerung, nur für einen Teil der Patienten, ITTG Population) sind durch das Studienprotokoll, sowie zwei separate statistische Analysepläne beschrieben und wurden in zwei getrennten Studienberichten zusammengefasst. Die Details zur Planung der Analysen, der speziell für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen (ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS), sind

in einem weiteren Analyseplan detailliert ausgeführt. Ein kompletter Studienbericht wurde für diese Auswertungen nicht erstellt.

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 201316

**Studie: 201316 (ITT-Non-ICS-Population)** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll Amendment 2: A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A
Statistischer Analyseplan: Reporting and Analysis Plan for 201316 German Value Dossier; A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B
Statistische Auswertungen: M4A_201316_!Zusatzanalyse_Dossier.pdf in Modul5 übermittelt	C

**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:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie.(A)

---

**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:

---

Nicht zutreffend.

---

## 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:

---

Nicht zutreffend.

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

### Patient:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. Die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

Jeder Patient erhielt sowohl eine aktive Substanz, entweder aus NDPI oder aus dem HandiHaler<sup>®</sup>, als auch Placebo aus dem jeweils anderen Inhalator.

Die Verblindung von Tiotropium konnte nicht vollständig gewährleistet werden, da die Kapseln mit dem Wirkstoff, im Gegensatz zu den Kapseln mit Placebo, einen Aufdruck des Warenzeichens hatten. Die Patienten hatten jedoch keine Kenntnis über Art der Verblindung und diesen Unterschied. Daher sah die Studienmedikation für jeden individuellen Teilnehmer über den gesamten Studienzeitraum hinweg gleich aus. (A)

---

### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Studienkoordinator und der Prüfarzt, die die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen mit dem Patienten durchführten, waren gegenüber der zugeteilten Medikation verblindet.

Die Studienmedikation wurde den Patienten in jedem Studienzentrum von einer separaten Person ausgehändigt, die nicht an den Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen für den jeweiligen Patienten

beteiligt war. (A)

---

**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:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Dies gilt für die gesamte Studienpopulation und in gleichem Maße für die präspezifizierte ITT-Non-ICS-Population. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. (A)

---

**Studie: 201316 (ITTG-Non-ICS-Population)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll Amendment 2: A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A
Statistischer Analyseplan: Reporting and Analysis Plan for 201316 German Value Dossier; A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B
Statistische Auswertungen: M4A_201316_!Zusatzanalyse_Dossier.pdf in Modul5 übermittelt	C

**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:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. (A)

---

**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:

---

Nicht zutreffend.

---

**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:

Nicht zutreffend.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. Die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

Jeder Patient erhielt sowohl eine aktive Substanz, entweder aus NDPI oder aus dem HandiHaler<sup>®</sup>, als auch Placebo aus dem jeweils anderen Inhalator.

Die Verblindung von Tiotropium konnte nicht vollständig gewährleistet werden, da die Kapseln mit dem Wirkstoff, im Gegensatz zu den Kapseln mit Placebo, einen Aufdruck des Warenzeichens hatten. Die Patienten hatten jedoch keine Kenntnis über Art der Verblindung und diesen Unterschied. Daher sah die Studienmedikation für jeden individuellen Teilnehmer über den gesamten Studienzeitraum hinweg gleich aus. (A)

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Studienkoordinator und der Prüfarzt, die die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen mit dem Patienten durchführten, waren gegenüber der zugeteilten Medikation verblindet.

Die Studienmedikation wurde den Patienten in jedem Studienzentrum von einer separaten Person ausgehändigt, die nicht an den Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen für den jeweiligen Patienten beteiligt war. (A)

**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       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. Sowohl die Patienten als auch die Prüfer waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Dies gilt für die gesamte Studienpopulation und in gleichem Maße für die präspezifizierte ITTG-Non-ICS-Population der Patienten mit einer verlängerten Behandlungsdauer von 24 Wochen. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. (A)

---

Studie: 201316 (ITT-Population) \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll Amendment 2: A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A
Statistischer Analyseplan: Reporting and Analysis Plan for 201316; A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg Compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B
Studienbericht: A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg Compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	C

**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:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. (A)

---

**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:

Nicht zutreffend.

---

**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:

---

---

Nicht zutreffend.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. Die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

Jeder Patient erhielt sowohl eine aktive Substanz, entweder aus NDPI oder aus dem HandiHaler<sup>®</sup>, als auch Placebo aus dem jeweils anderen Inhalator.

Die Verblindung von Tiotropium konnte nicht vollständig gewährleistet werden, da die Kapseln mit dem Wirkstoff, im Gegensatz zu den Kapseln mit Placebo, einen Aufdruck des Warenzeichens hatten. Die Patienten hatten jedoch keine Kenntnis über Art der Verblindung und diesen Unterschied. Daher sah die Studienmedikation für jeden individuellen Teilnehmer über den gesamten Studienzeitraum hinweg gleich aus. (A)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Studienkoordinator und der Prüfarzt, die die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen mit dem Patienten durchführten, waren gegenüber der zugeteilten Medikation verblindet.

Die Studienmedikation wurde den Patienten in jedem Studienzentrum von einer separaten Person ausgehändigt, die nicht an den Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen für den jeweiligen Patienten beteiligt war. (A)

---

**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:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201316 ist eine randomisierte, verblindete, double-dummy, parallele Phase IIIB Studie. Sowohl die Patienten als auch die Prüferärzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Die Studiauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. Alle 1017 randomisierten Patienten erfüllten die Definition der ITT-Population. Damit wurden alle Patienten bei der Auswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt.

Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. (A)

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird, analog zu den Tabellen mit den Bewertungen des Verzerrungspotenzials in Kapitel 4.3.1.3.1, nur für die Teilpopulationen ITT-Non-ICS und ITTG-Non-ICS, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wurden bewertet. Für die in Kapitel 4.3.1.3.1 nur ergänzend dargestellte Studienpopulation ITT wird keine Bewertung vorgenommen. Die Bewertung für die beiden Teilpopulationen wurde, sofern der jeweilige Endpunkt für beide Teilpopulationen erhoben wurde und kein Anhaltspunkt für eine unterschiedliche Bewertung der beiden Teilpopulationen vorliegt, gemeinsam vorgenommen.

**Endpunkt: Mortalität (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

---

**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:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analysen des Endpunktes Mortalität in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS- und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: TDI Responder (ITT-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die TDI Responderanalysen wurden 524 von 527 randomisierten Patienten der ITT-Non-ICS-Population berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten nach Baseline wurden als Non-Responder eingestuft. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.(C)  
Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) (ITT-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Analyse der ITT-Non-ICS-Population wurden 493 von 527 randomisierten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt dafür vor, dass durch die fehlenden Daten eine Verzerrung des Endpunktes vorliegt.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz der Unklarheit bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ergeben sich für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS-Population keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) (ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) in der Studie 201316 für die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation (ITT-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Analyse der ITT-Non-ICS-Population wurden 493 von 527 randomisierten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5% (C). Es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt dafür vor, dass durch die fehlenden Daten eine Verzerrung des Endpunktes vorliegt.

---

**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:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz der Unklarheit bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ergeben sich für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation) in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS-Population keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation (ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation) in der Studie 201316 für die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: COPD Exazerbationen (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analysen des Endpunktes COPD Exazerbationen in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS- und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: SGRQ Responder (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die SGRQ Responderanalysen wurden 519 von 527 randomisierten Patienten der ITT-Non-ICS-Population berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten nach Baseline wurden als Non-Responder eingestuft. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.(C)  
Für die Analysen des Endpunktes SGRQ Responder in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS-Population und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: CAT Responder (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analysen des Endpunktes CAT Responder in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS-Population und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analysen des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS- und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analysen des Endpunktes Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS- und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Studienabbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analysen des Endpunktes Studienabbruch wegen Unerwünschten Ereignisse in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS- und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (ITT-Non-ICS- und ITTG-Non-ICS-Population)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analysen des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie 201316 für die ITT-Non-ICS- und die ITTG-Non-ICS-Population ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

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: endpunktübergreifend; 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:

---

---