

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V
(für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-
therapeutisch vergleichbare Arzneimittel)**

Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat (Relvar Ellipta)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stand: 14.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	14
1 Abschnitt 1 – allgemeine Informationen	17
1.1 Patentschutz des Wirkstoffes	21
1.2 Unterlagen der Zulassungsbehörden	22
2 Abschnitt 2 – Begründung der therapeutischen Verbesserung	23
2.1 Therapeutische Verbesserung aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit oder einer Verringerung von Nebenwirkungen.....	23
2.2 Referenzliste für Abschnitt 2	44
3 Abschnitt 3 – Nachweise für eine therapeutische Verbesserung	47
3.0 Methodik	48
3.0.1 Fragestellung	48
3.0.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	54
3.0.3 Informationsbeschaffung	60
3.0.4 Informationssynthese und -analyse	65
3.0.5 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
3.1 Referenzliste für Abschnitt 3	182
Anlage 3-a: Studienextraktionsbogen für Einzelstudien	191
Anlage 3-b: Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Anlage 3-c: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	230
Anlage 3-d: Studienextraktionsbogen für systematische Übersichten	320
Anlage 3-e: Suchstrategien	322
Anlage 3-e.1: Suchstrategien – Datenbankenrecherche	322
Anlage 3-e.2: Suchstrategien – Leitlinienrecherche	323
Anlage 3-e.3: Suchstrategien – HTA-Berichte	325
Anlage 3-e.4: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	327
4 Anhang	330
4.1 Weitere Unterlagen	330
4.2 Subgruppenanalysen - RCT	425

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in Medline.....	100
Abbildung 3-2: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie HZA115150 (SLS Asthma)	195
Abbildung 3-3: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie HZA116492 (Fregate).....	200
Abbildung 3-4: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie HZA113091	204
Abbildung 3-5: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie 201378.....	208

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	17
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	17
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle 1-5: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern des zu bewertenden Arzneimittels	20
Tabelle 1-6: Angaben zur Festbetragsgruppe.....	21
Tabelle 2-1: Hauptergebnisse der Studie HZA115150 (SLS Asthma) – Auswertungsstrategie: randomisierte Behandlung (N=1359 / 1357 im Interventions- bzw. Kontrollarm).....	34
Tabelle 2-2: Hauptergebnisse der Studie HZA116492 in der ITT-Population) (N=210 / 210 im Interventions- bzw. Kontrollarm)	36
Tabelle 2-3: Hauptergebnisse der Studien HZA113091 und 201378 in der ITT-Population (Studie HZA113091: N=403 / 403 im Interventions- bzw. Kontrollarm; Studie 201378: N=504 / 501 im Interventions- bzw. Kontrollarm)	39
Tabelle 3-1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 3-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs (Bibliografische Literaturrecherche)	54
Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs (Studienregisterrecherche).....	56
Tabelle 3-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Leitlinien.....	58
Tabelle 3-5: Ein- und Ausschlusskriterien für HTA-Berichte:	59
Tabelle 3-6: Unterschiede der Studiendesigns SLS Asthma und Fregate.....	70
Tabelle 3-7: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	73
Tabelle 3-8: Definition der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“	80
Tabelle 3-9: Hierarchien und Kategorien bei relevanten Therapieanpassungen.....	81
Tabelle 3-10: Äquivalente ICS-Tagesdosen nach GINA	82
Tabelle 3-11: Anzahl relevanter Therapieanpassungen	83
Tabelle 3-12: Relevante und weitere Therapieanpassungen	84
Tabelle 3-13: Art der ersten relevanten Therapieanpassungen	85
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten mit relevanten Therapieanpassungen	85
Tabelle 3-15: Art aller relevanten Therapieanpassungen.....	86
Tabelle 3-16: Gründe für relevante Therapieanpassungen.....	87
Tabelle 3-17: Demographische Faktoren der verschiedenen Subgruppen.....	88
Tabelle 3-18: Patientencharakteristika zur Baseline	88

Tabelle 3-19: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	90
Tabelle 3-20: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	90
Tabelle 3-21: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	91
Tabelle 3-22: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	92
Tabelle 3-23: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	93
Tabelle 3-24: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	94
Tabelle 3-25: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	95
Tabelle 3-26: Sensitivitätsanalyse: AQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	95
Tabelle 3-27: Liste der im Volltext gesichteten Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche	101
Tabelle 3-28: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in den „Deutschen Versorgungsleitlinien“	102
Tabelle 3-29: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in „Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)“	102
Tabelle 3-30: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in „Trip“	105
Tabelle 3-31: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in „National Guideline Clearinghouse“	109
Tabelle 3-32: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer der HTA-Berichte in der „Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)“	110
Tabelle 3-33: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer der HTA-Berichte in „Centre for Reviews and Dissemination (CRD)“	110
Tabelle 3-34: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer der HTA-Berichte in der „Cochrane Datenbank für systematische Übersichten“	111
Tabelle 3-35: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten Studien	112
Tabelle 3-36: Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten Studien.....	127
Tabelle 3-37: Liste der im Studienregister ICTRP WHO identifizierten Studien	141
Tabelle 3-38: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten Studien	175
Tabelle 3-39: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 3-40: Studienextraktionsbogen HZA115150 (SLS Asthma)	191
Tabelle 3-41: Studienextraktionsbogen HZA116492 (Fregate).....	196

Tabelle 3-42: Studienextraktionsbogen HZA113091	201
Tabelle 3-43: Studienextraktionsbogen 201378.....	205
Tabelle 3-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 3-45: Für dichotome Zielkriterien - Ergebnisse - HZA115150 (SLS Asthma).....	211
Tabelle 3-46: Für quantitative Zielkriterien – Ergebnisse - HZA115150 (SLS Asthma).....	214
Tabelle 3-47: Ergebnisse für dichotome Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – exponierte Behandlung - HZA115150 (SLS Asthma).....	218
Tabelle 3-48: Für dichotome Zielkriterien - Ergebnisse - HZA116492 (Fregate).....	220
Tabelle 3-49: Für quantitative Zielkriterien – Ergebnisse - HZA116492 (Fregate)	223
Tabelle 3-50: Für dichotome Zielkriterien - Ergebnisse - HZA113091 und 201378.....	224
Tabelle 3-51: Für quantitative Zielkriterien – Ergebnisse - HZA113091 und 201378.....	228
Tabelle 3-52: Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche in Medline	322
Tabelle 3-53: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in der Datenbank „deutsche Versorgungsleitlinien“	323
Tabelle 3-54: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in der Datenbank „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)“	323
Tabelle 3-55: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „Evidence based Guidelines“	323
Tabelle 3-56: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „TRIP database“	323
Tabelle 3-57: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „National Guideline Clearinghouse (NGC)“	324
Tabelle 3-58: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „Guidelines International Network (G-I-N)“	324
Tabelle 3-59: Suchstrategie für die Recherche nach HTA-Berichten in der Datenbank „Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)“	325
Tabelle 3-60: Suchstrategie für die Recherche nach HTA-Berichten in der Datenbank „Centre for Reviews and Dissemination (CRD)“	325
Tabelle 3-61: Suchstrategie für die Recherche nach HTA-Berichten in der „Cochrane Datenbank für systematische Übersichten	326
Tabelle 3-62: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „clinicaltrials.gov“	327
Tabelle 3-63: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „EU-CTR“	328
Tabelle 3-64: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „ICTRP WHO“	328
Tabelle 3-65: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „Pharmnet.Bund“	329
Tabelle 4-1: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330
Tabelle 4-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma)	332
Tabelle 4-3: Operationalisierung von Mortalität.....	335

Tabelle 4-4: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Randomisierte Behandlung – 52 Wochen	335
Tabelle 4-5: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Exponierte Behandlung – 52 Wochen	336
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Randomisierte Behandlung – 52 Wochen.....	336
Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Exponierte Behandlung – 52 Wochen.....	337
Tabelle 4-8: Operationalisierung von schweren Asthma-Exazerbation (Jahresrate)	339
Tabelle 4-9: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	339
Tabelle 4-10: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	340
Tabelle 4-11: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen	341
Tabelle 4-12: Operationalisierung von schwere Asthma- Exazerbation (Anteil)	342
Tabelle 4-13: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA116492 (Fregate)– 24 Wochen	342
Tabelle 4-14: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen.....	343
Tabelle 4-15: Operationalisierung von schweren Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	345
Tabelle 4-16: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma).....	345
Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	346
Tabelle 4-18: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	347
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Notfallmedikation	349
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Notfallmedikation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	349
Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse: Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	350
Tabelle 4-22: Operationalisierung von ACT.....	352
Tabelle 4-23: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	353

Tabelle 4-24: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	354
Tabelle 4-25: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	355
Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	355
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	356
Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	358
Tabelle 4-29: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	359
Tabelle 4-30: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	359
Tabelle 4-31: Ergebnisse für ACT Score mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen	360
Tabelle 4-32: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA113091 und 201378 – 24 Wochen	361
Tabelle 4-33: Operationalisierung von AQLQ(S).....	362
Tabelle 4-34: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	363
Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse: AQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	364
Tabelle 4-36: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	365
Tabelle 4-37: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA113091 und 201378 – 24 Wochen	366
Tabelle 4-38: Operationalisierung von EQ-5D-3L VAS	367
Tabelle 4-39: Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen.....	367
Tabelle 4-40: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	368
Tabelle 4-41: Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen	369
Tabelle 4-42: Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA113091 – 24 Wochen.....	370
Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignisse -.....	371

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 - 24 Wochen.....	371
Tabelle 4-45: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich)	373
Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	374
Tabelle 4-47: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen	375
Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - randomisierte Behandlung – 52 Wochen.....	375
Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen	377
Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	378
Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen.....	378
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen	380
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen.....	380
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Studienabbrüche wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen	382
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen.....	383
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - exponierte Behandlung – 52 Wochen.....	383
Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	384
Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen	385
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	386

Tabelle 4-60: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.....	388
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen.....	389
Tabelle 4-62: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	395
Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - randomisierte Behandlung – 52 Wochen	396
Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - exponierte Behandlung – 52 Wochen	401
Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	404
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Pneumonie.....	409
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung - 52 Wochen	409
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen	410
Tabelle 4-69: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen.....	410
Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen.....	412
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – randomisierte Behandlung - 24 Wochen.....	413
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen	413
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)	415
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung.....	416
Tabelle 4-75: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	416
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)	418
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Pneumonie (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung - 52 Wochen	418
Tabelle 4-78: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen.....	419

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Hospitalisierung	421
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	421
Tabelle 4-81: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	422
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -HZA113091 – 24 Wochen	423
Tabelle 4-83: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Mortalität bis Woche 52	426
Tabelle 4-84: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Jahresrate) bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma).....	427
Tabelle 4-85: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate).....	428
Tabelle 4-86: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378.....	428
Tabelle 4-87: Subruppendarstellung: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) – bis Woche 24 - HZA113091	429
Tabelle 4-88: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma)	431
Tabelle 4-89: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Notfallmedikation bis Woche 52.....	432
Tabelle 4-90: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ACT bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma).....	433
Tabelle 4-91: Subruppendarstellung: Ergebnisse für ACT ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen	433
Tabelle 4-92: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ACT bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate).....	435
Tabelle 4-93: Subruppendarstellung: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen.....	436
Tabelle 4-94: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ACT bis Woche 24 - HZA113091 und 201378.....	437
Tabelle 4-95: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für AQLQ(S) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma).....	438
Tabelle 4-96: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für AQLQ(S) bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate).....	438
Tabelle 4-97: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für AQLQ(S) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378	438
Tabelle 4-98: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 24 - HZA113091 und 201378.....	440
Tabelle 4-99: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)	441

Tabelle 4-100: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)	441
Tabelle 4-101: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS bis Woche 24 - HZA113091	442
Tabelle 4-102: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)	443
Tabelle 4-103: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 - fHZA116492 (Fregate).....	443
Tabelle 4-104: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378.....	444
Tabelle 4-105: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 - HZA113091 und 201378	445
Tabelle 4-106: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)	446
Tabelle 4-107: Subgruppendarstellung: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	446
Tabelle 4-108: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)	448
Tabelle 4-109: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24 – HZA113091 und 201378	449
Tabelle 4-110: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma).....	451
Tabelle 4-111: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24 – HZA116492 (Fregate)	452
Tabelle 4-112: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma)	453
Tabelle 4-113: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate).....	453
Tabelle 4-114: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378	454
Tabelle 4-115: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma).....	455
Tabelle 4-116: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (tödlich) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma).....	456
Tabelle 4-117: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Hospitalisierung bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)	457

Tabelle 4-118: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Hospitalisierung bis
Woche 24 -HZA113091 457

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACT	Asthma Control Test (Asthmakontrolltest)
Am-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMP	Adenosinmonophosphat
ANCOVA	Analysis of Covariance
AQLQ(S)	Asthma Quality of Life Questionnaire Standard
AST	Asthma-Standardtherapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BEC/FOR	Beclometason/Formoterol
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BMI	Body Mass Index
BTS/SIGN	British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network
BUD/FOR	Budesonid/Formoterol
CFC	Chlorofluorocarbonpropellant
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CSR	Clinical Study Report
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPI	Dry Powder Inhaler (Trockenpulverinhalator)
ED	Einzeldosen
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report

EQ-5D-3L VAS	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FEV1	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FI	Fachinformation
FP	Fluticasonpropionat
FP/FOR	Fluticasonpropionat/Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
GINA	Global Initiative for Asthma
GLM	Generalized Linear Model (generalisiertes lineares Modell)
GSK	GlaxoSmithKline
HFA	Hydrofluoralkan
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonist (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksames Anticholinergikum)
LS	Least Squares
mcg	Mikrogramm
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MD	Mittelwertdifferenz
MeSH	Medical Subject Headings
MHRA	The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

mL	Milliliter
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NA	Nicht anwendbar
NBB	Nicht berechenbar
NE	Nicht erhoben
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NZ	Nicht zutreffend
PEF	Peak Expiratory Flow (maximale Atemstromstärke)
PIL	Patient information leaflet (Gebrauchsinformation)
PRO	Patient-reported Outcome
PZN	Pharmazentralnummer
QD	quaque die (einmal tägliche Einnahme)
RAMOS	Registration and Medication Ordering System
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RTA	Relevante Therapieanpassung
Salm	Salmeterol
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLS Asthma	Salford Lung Studie Asthma
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VI	Vilanterol
WHO	World Health Organization

1 Abschnitt 1 – allgemeine Informationen

Abschnitt 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer, zum Zulassungsinhaber, zu dem zu bewertenden Arzneimittel und zu der Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln.

Benennen Sie das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson und den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Ingrid Huber
Position:	Projektkoordinatorin Neue Produkte & Gesundheitsökonomie
Adresse:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München
Telefon:	+49 (0) 89 36044 8283
Telefax:	+49 89 36044 98283
E-Mail:	Ingrid.i.huber@gsk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Glaxo Group Limited
Anschrift:	980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Vereinigtes Königreich

Geben Sie den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen des zu bewertenden Arzneimittels, den zugehörigen ATC-Code, die Darreichungsform und die in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels an. Sofern im Abschnitt

„Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Zusätzlich ist das Datum der Zulassungserteilung anzugeben.

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat
Handelsname:	Relvar Ellipta ¹
ATC-Code:	R03AK10
Darreichungsform:	Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)
in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen):	<p><u>Asthma</u> Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind². <p><u>COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</u>³ Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV₁ <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen.</p>
Datum der Zulassungserteilung:	13. November 2013

¹ Relvar Ellipta ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe.

² Erwartete Indikationserweiterung, positive CHMP-Opinion liegt vor (¹GSK, 2018)

³ Für die Indikation COPD ist Relvar Ellipta nur mit folgender Dosierung zugelassen: 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm.

Geben Sie an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-5: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern des zu bewertenden Arzneimittels

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
02359975	EU/1/13/886/002	92/22 mcg	1 x 30 ED
02360725	EU/1/13/886/005	184/22 mcg	1 x 30 ED
02359981	EU/1/13/886/003	92/22 mcg	3 x 30 ED
02360754	EU/1/13/886/006	184/22 mcg	3 x 30 ED

Tragen Sie in die nachfolgende Tabelle die in dem Aufforderungsschreiben zur Dossiereinreichung enthaltenen Angaben zur Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen und zu den gemeinsamen Anwendungsgebieten der Festbetragsgruppe sowie die gemeinsamen Anwendungsgebiete, auf die Sie sich im Hinblick auf den Nachweis der therapeutischen Verbesserung beziehen, ein.

Tabelle 1-6: Angaben zur Festbetragsgruppe

<p>Festbetragsgruppe:</p>	<p>Kombinationen von Glukokortikoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, Stufe 3:</p> <p><i>Wirkstoffe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beclometasondipropionat + Formoterol ▪ Budesonid + Formoterol ▪ Fluticasonfuroat + Vilanterol ▪ Fluticasonpropionat + Formoterol ▪ Fluticasonpropionat + Salmeterol
<p>Gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e) der Festbetragsgruppe laut Aufforderungsschreiben</p>	<p>Asthma bronchiale</p>
<p>Gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e) der Festbetragsgruppe für die eine therapeutische Verbesserung nachgewiesen werden soll</p>	<p>Asthma bronchiale</p>

1.1 Patentschutz des Wirkstoffes

Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 und 3 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Absatz 1a SGB V sind patentgeschützte Wirkstoffe, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten.

Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Die Neuartigkeit der Wirkungsweise ist nur relevant für Festbetragsgruppen nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 und 3 SGB V.

Das zu bewertende Arzneimittel ist nur dann aufgrund einer therapeutischen Verbesserung von einer Gruppenbildung ausgenommen, wenn für den Wirkstoff des Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb zusätzlich zum Dossier das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents einzureichen.

Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Die beglaubigten Kopien des erteilten Patents wurden dem G-BA postalisch übermittelt.

1.2 Unterlagen der Zulassungsbehörden

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis

1. der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie
2. unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Absatz 1b Satz 5 SGB V).

Neben den in Abschnitt „Abschnitt 3 – Nachweise für eine therapeutische Verbesserung“ vorzulegenden klinischen Studien sind die aktuellen Fachinformationen und die öffentlich zugänglichen Bewertungsberichte der Zulassungsbehörde für das zu bewertende Arzneimittel beizufügen.

Folgende Unterlagen der Zulassungsbehörden sind dem Dossier beigelegt:

- aktuelle Fachinformation Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm
- aktuelle Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm
- Relvar Ellipta - CHMP Opinion 2013 Summary
- Relvar Ellipta - EPAR 2013
- Relvar Ellipta - Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit 2013
- Relvar Ellipta - SmPC, PIL, Labeling
- Relvar Ellipta - EU Zulassungsnummern
- Relvar Ellipta - Kommissionsentscheidung 2013
- Relvar Ellipta - CHMP Opinion 2018 Summary
- Relvar Ellipta - CHMP Opinion 2018 inklusive Annex A
- Relvar Ellipta - CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report 2018

2 Abschnitt 2 – Begründung der therapeutischen Verbesserung

Ein Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff zeigt im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung i. S. des § 35 Absatz 1 Satz 3 und Absatz 1a Satz 2 SGB V, wenn es einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Entsprechende Bewertungen erfolgen für gemeinsame Anwendungsgebiete der Arzneimittel der Festbetragsgruppe. Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen hat

1. aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder
2. aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe.

Als Nebenwirkung bezeichnet man eine Reaktion, die schädlich und unerwünscht ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden. Die Nebenwirkungen werden in der Regel der Organklassensystematik der WHO zugeordnet und nach Häufigkeitsklassen (entsprechend der SPC-Guideline) quantifiziert. Art und Ausmaß beschreiben den Schweregrad der Nebenwirkungen. Eine Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn sie tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit führt oder einer Behinderung oder einer stationären Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.

Für die Anerkennung von „geringeren Nebenwirkungen“ als therapeutische Verbesserung ist erforderlich, dass die Verringerung von Nebenwirkungen quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist.

2.1 Therapeutische Verbesserung aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit oder einer Verringerung von Nebenwirkungen

Beschreiben Sie, ob eine therapeutische Verbesserung

1. *aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder*
2. *aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe besteht und das zu bewertende Arzneimittel deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe vorzuziehen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der im Abschnitt 1 recherchierten und verwendeten Quellen.*

Unveröffentlichte Studien können nur berücksichtigt werden, wenn die unveröffentlichten Studien in einem Format zur Verfügung gestellt werden, die dem PRISMA-Statement genügen.

Studienberichte nach ICH E3 genügen i. d. R. diesen Anforderungen. Zudem haben Sie schriftlich zuzustimmen, dass der G-BA diese Studien der Öffentlichkeit durch Einstellung auf der Internetseite des G-BA zur Verfügung stellen kann.

Fluticasonfuroat/Vilanterol (als Trifenatat) (FF/VI) (Handelsname: Relvar Ellipta) ist eine duale Kombination aus zwei Wirkstoffen unterschiedlicher Wirkstoffklassen (dem inhalativen Kortikosteroid (ICS) Fluticasonfuroat und dem langwirksamen Beta2-Sympathomimetikum (LABA) Vilanterol) zur Behandlung von Asthma und COPD, die einmal täglich über den Trockenpulverinhalator Ellipta verabreicht wird.

FF/VI ist im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ der entsprechenden Festbetragsgruppe für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind (*erwartete Indikationserweiterung, CHMP Opinion liegt vor* (¹EMA, 2018))

Asthma bronchiale

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch einen variablen, episodischen Verlauf charakterisiert ist. Diese Variabilität bezieht sich sowohl auf die Limitation des expiratorischen Atemflusses als auch auf die Symptomatik (Pfeifen, Luftnot, Brustenge, ggf. Husten) und betrifft Ausprägung und zeitlichen Verlauf der Beschwerden. Reizfaktoren für eine Zunahme der Symptomatik können körperliche Anstrengung, Wetterfaktoren, (virale) Infekte oder Allergene sein.

Medikamentöse Therapie oder Spontanremission können Symptome und Obstruktion (sogar über Wochen und Monate persistent) zum Abklingen bringen.

Es gibt jedoch auch Patienten, deren Erkrankung sich rezidivierend in Form sogenannter Exazerbationen verschlechtert, was nicht nur Patientenwohl und Gesundheitssystem belastet, sondern auch lebensbedrohlich verlaufen kann (²Buhl, et al., 2017).

Da es sich bei Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, persistieren die pathologischen Veränderungen der Atemwege (Hyperreagibilität und Entzündung) auch in asymptomatischen Phasen. Durch medikamentöse Therapie kann nicht nur die Symptomatik beherrscht, sondern auch die krankheitstypischen Veränderungen der Luftwege zurückgebildet werden.

Ein weiteres Spezifikum von Asthma ist die Heterogenität, die auf unterschiedliche Krankheitsprozesse zurückzuführen ist und eine Einteilung in verschiedene Phänotypen ermöglicht, deren häufigste kurz dargestellt werden sollen:

Das allergische Asthma manifestiert sich meist bereits in der Kindheit und ist mit anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie allergischer Rhinitis oder Lebensmittel-/

Arzneimittelallergien und einer eosinophilen Entzündung assoziiert. Dieser Subtyp ist einer Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in der Regel gut zugänglich.

Darüber hinaus existiert das nicht-allergische Asthma, das eher mit einer neutrophilen, eosinophilen oder paucigranulozytären Entzündung verbunden ist und weniger gut auf die Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden anspricht.

Ein Teil der Patienten entwickelt Asthma erst im höheren Lebensalter, hiervon sind vor allen Dingen Frauen betroffen. Dieser Subtyp hat häufig keine allergische Komponente und spricht nur zögerlich auf inhalative Kortikosteroide an (²Buhl, et al., 2017).

Dauert die Erkrankung über einen langen Zeitraum an, kann sich ein weiterer Phänotyp entwickeln, der mit einer chronischen Atemwegsobstruktion einhergeht. Dies ist auf Umbauvorgänge in den Atemwegen zurückzuführen, die durch chronische Entzündungsprozesse ausgelöst werden.

Neben dem Phänotyp ist auch der Schweregrad des Asthmas entscheidend – dieser wird retrospektiv durch das Ansprechen auf verschiedene Therapieoptionen ermittelt. Anhand der Behandlung, unter der Asthmakontrolle erzielt wird, kann der Patient einer von 5 Schweregradstufen zugeteilt werden.

Die Anpassung der Therapie richtet sich nach der Symptomatik, also nach dem Grad der Asthmakontrolle und kann nach Maßgabe der deutschen S2k-Leitlinie auch ohne Berücksichtigung apparativer Messungen durchgeführt werden (²Buhl, et al., 2017). Die Erhebung der Asthmakontrolle ist bei einer chronischen Erkrankung mit variablem Verlauf, wie dies bei Asthma der Fall ist, ein besonders geeigneter Parameter um das Befinden des Patienten einzuschätzen und entsprechend therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können (²Buhl, et al., 2017;³GINA, 2017).

Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

FF/VI ist ein Kombinationstherapeutikum zur Inhalation, welches aus Vilanterol (VI), einem langwirksamen Beta2-Sympathomimetikum (LABA) und Fluticasonfuroat (FF), einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) besteht. Die beiden Wirkstoffe werden als Fixdosiskombination gemeinsam über den Trockenpulverinhalator Ellipta verabreicht. In diesem liegen die Substanzen einzeln verblistert vor und kommen erst unmittelbar vor der Inhalation miteinander in Kontakt. Nach der oralen Applikation entfalten die beiden Inhaltsstoffe ihre jeweilige Wirkung in den Atemwegen.

Vilanterol wirkt selektiv auf den Beta2-Adrenorezeptor – die agonistische Wirkung ist pharmakologisch zumindest teilweise auf die Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase zurückzuführen. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP). Ein Anstieg des Spiegels von zyklischem AMP führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien und hemmt zugleich die Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion (primär aus Mastzellen) (⁴EMA, 2013).

Als pharmakologische Besonderheit von Vilanterol soll die hohe Beta2-Selektivität am Adrenorezeptor aufgeführt werden, eine Eigenschaft, die systemische Nebenwirkungen abseits des Zielorgans minimieren soll (Beta1-Rezeptoren finden sich insbesondere am Herzmuskel,

Beta3-Rezeptoren werden dem Fettgewebe zugeordnet und Beta2-Rezeptoren gelten als spezifisch für die Lunge). Darüber hinaus wurde für Vilanterol in-vitro ein rascher Wirkeintritt (<7 Minuten) bei zugleich langer Wirkung am Rezeptor belegt (letzteres ist mit der langdauernden 24-Stundenwirkung, die die einmal tägliche Gabe ermöglicht, assoziiert). Zudem verfügt Vilanterol über eine hohe mikrosomale hepatische Metabolisierungsrate. Ein weiterer Mechanismus zur Reduktion systemischer Nebenwirkungen besteht in der Antedrug-Eigenschaft von Vilanterol: Topisch angewandt, wirkt Vilanterol lokal am Applikationsort (bei Inhalation also in der Lunge); bei Eintritt in den Blutkreislauf wird es rasch enzymatisch inaktiviert (⁵Procopiou, et al., 2010).

Fluticasonfuroat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit potenter, anti-inflammatorischer Aktivität. Kortikosteroide verfügen über ein breites Wirkspektrum auf eine Vielzahl von Zellen (u.a. Eosinophile, Makrophagen, Lymphozyten) und Mediatoren (u.a. am Entzündungsprozess beteiligte Zytokine und Chemokine) (⁴EMA, 2013). Die antiinflammatorische Wirkung von ICS wird über Bindung an spezifische zytoplasmatische Rezeptoren vermittelt, wodurch die Transkription verschiedener Gene kontrolliert werden kann. Die ICS-getriggerte Stimulation der Lipocortin-Synthese führt zudem zu einer Hemmung der Produktion zahlreicher proinflammatorischer Zytokine. Über diese Hemmung entzündlicher Prozesse erklärt sich die Wirkung von ICS bei Atemwegsobstruktion. Zudem kommt es zur Unterdrückung eines Schleimhautödems, zur Hemmung von Bronchialkonstruktion sowie zur Minderung von Schleimproduktion und -viskosität.

Diese Wirkungen lassen sich auf verschiedene Mechanismen zurückführen: Es kommt zu Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung der durch Dauergebrauch verminderten Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf Beta-2-Sympathomimetika und Dämpfung der Typ-I-Reaktion. Durch die inhalative Anwendung wirken ICS vor allem topisch in der Lunge, während systemische Nebenwirkungen minimiert werden (⁴EMA, 2013).

Trotz dieser klassenspezifischen Gemeinsamkeiten zeigen sich in in-vitro Studien entscheidende pharmakokinetische Unterschiede zwischen Fluticasonfuroat und anderen inhalativen Kortikosteroiden. So weist FF die höchste Affinität zum Glukokortikoidrezeptor und die längste Wirkdauer aller ICS auf, wobei letzteres vermutlich auf eine längere Verweildauer im Lungengewebe zurückzuführen ist. Dies ermöglicht die nur einmalige Gabe von FF – ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu anderen ICS. Darüber hinaus führt selbst die Anwendung der zugelassenen Maximaldosis nicht zu einer 20%igen Kortisolreduktion, welche wiederum als klinisch relevant angesehen wird. Bei Gegenüberstellung der therapeutischen Indizes (also der Gegenüberstellung von Sicherheit und Wirksamkeit) der gängigen ICS zeigt sich auch hier die Überlegenheit von FF (⁶Daley-Yates, 2015).

Sowohl nationale als auch internationale Empfehlungen sprechen sich als favorisierte Option für die Hinzunahme eines LABA aus, wenn mit niedrig dosiertem ICS keine Asthmakontrolle erzielt werden kann. Diese ist bevorzugt in Form einer Fixkombination zu verabreichen. Die Kombinationstherapie verringert das Auftreten von Asthma-Symptomen am Tag und in der Nacht und reduziert den Bedarf an raschwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und die Exazerbationsfrequenz. Zudem zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (²Buhl, et al., 2017;³GINA, 2017).

Diese klinischen Effekte sind auf molekulare Interaktionen zwischen Kortikosteroiden und LABA zurückzuführen: Steroide aktivieren das Beta-2-Rezeptor-Gen, was Empfindlichkeit und Zahl der Beta-2-Rezeptoren ansteigen lässt. Zugleich bereiten LABA den Glukokortikoidrezeptor für die steroidabhängige Wirkung vor und verstärken die nukleäre Translokation in die Zellen. Diese beiden Effekte verstärken die antiphlogistischen Effekte (⁷Cazzola, et al., 2012).

Seit Einführung von inhalativen Kortikosteroiden stellen diese einen unverzichtbaren Bestandteil der Asthmatherapie dar und konnten durch intensive Forschungsaktivitäten immer weiterentwickelt werden. Fluticasonfuroat – als modernstes Präparat seiner Klasse – weist ein pharmakokinetisches Profil auf, das einen breiten therapeutischen Index und eine lange Wirkdauer möglich macht. Zusammen mit dem ebenfalls langwirkenden Beta-2-Agonisten Vilanterol stellt FF/VI die einzige ICS/LABA-Fixdosiskombination dar, die zur inhalativen Asthmatherapie bei nur einmal täglicher Applikation zugelassen ist und somit das Potential hat, die Therapietreue und den Behandlungserfolg signifikant zu verbessern (⁶Daley-Yates, 2015;⁸Hanania, et al., 2012).

Hintergrund

Die Zulassung für FF/VI wurde am 13. November 2013 erteilt. Seit 01. Januar 2014 ist FF/VI auf dem deutschen Markt verfügbar und wurde mit Beschluss vom 20. März 2014 der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glukokortikoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika“, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V zugeordnet (⁹G-BA, 2014).

Derzeit ist FF/VI angezeigt für Patienten mit Asthma bronchiale, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

GSK erwartet zudem eine Indikationserweiterung, sodass FF/VI auch angezeigt ist für Patienten mit Asthma bronchiale, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind. Eine positive CHMP Opinion liegt bereits vor (¹EMA, 2018) (Kommissionentscheidung Ende März 2018 erwartet).

Vor dem Hintergrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durch die randomisierte, kontrollierte Salford Lung Studie (SLS) Asthma, die FF/VI mit ICS-Monotherapie und anderen ICS/LABA-Kombinationen vergleicht, hat sich GSK bezüglich der Eignung dieser Daten für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V sowie weiterer methodischer und prozesstechnischer Fragestellungen beim G-BA beraten lassen (Beratungsanforderung 2017-B-150) (¹⁰G-BA, 2017). Die SLS Asthma wurde unter Zustimmung der britischen Zulassungsbehörden und mit enger Abstimmung und Kooperation mit MHRA und NICE bereits vor Zulassung von FF/VI aufgesetzt (¹¹New, et al., 2014). Ziel dieser Studie war es, FF/VI gegenüber Standardtherapie (u.a. andere ICS/LABA-Kombinationen) in einem dem Versorgungsalltag entsprechenden Setting zu vergleichen, da in den von der EMA geforderten Zulassungsstudien auf Grund des randomisiert-kontrollierten Double-Dummy-Designs essentielle Produkteigenschaften von FF/VI (Einmal-Gabe, einfach zu bedienendes Device

(¹²Van Der Palen, et al., 2016)) nicht adäquat abgebildet werden konnten. Aus diesem Grund hat GSK 2014 auch darauf verzichtet, ein Nutzendossier einzureichen.

Durch das spezifische Design ist SLS Asthma besonders geeignet, eine therapeutische Verbesserung von FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen zu untersuchen.

Den entsprechenden Antrag auf erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5 SGB V aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse hat GSK am 23. November 2017 gestellt.

Mit Schreiben vom 18.01.2018 hat der G-BA dem Antrag auf erneute Nutzenbewertung von FF/VI „auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie SLS-Asthma“ stattgegeben (¹³G-BA, 2018; ¹⁴G-BA, 2018; ¹⁵G-BA, 2018). Dabei bezieht sich die erneute Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination FF/VI „antragsgemäß auf das Anwendungsgebiet Asthma bronchiale. Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

Sofern zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für

- Patienten, die bereits mit der Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind,

eine positive Opinion zur Zulassungserweiterung vorliegt, erstreckt sich die erneute Nutzenbewertung auch auf dieses Anwendungsgebiet“ (¹⁴G-BA, 2018).

Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 8 VerfO ist der medizinische Zusatznutzen von FF/VI als therapeutische Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b SGB V im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe "Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1" in Stufe 3 nachzuweisen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher nicht zu bestimmen (¹³G-BA, 2018; ¹⁴G-BA, 2018).

Begründung der therapeutischen Verbesserung

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von FF/VI gegenüber den anderen ICS/LABA-Kombinationen im gemeinsamen Anwendungsgebiet Asthma bronchiale der entsprechenden Festbetragsgruppe für die gesamte, dem Zulassungsgebiet von FF/VI entsprechende Patientenpopulation der Indikation Asthma.

Bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, muss gemäß §35a Absatz 1 Satz 4 SGB V ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung im gemeinsamen Anwendungsgebiet nachgewiesen werden, damit diese nicht in eine bereits bestehende Festbetragsgruppe eingruppiert werden. Im Umkehrschluss muss diese therapeutische Verbesserung auch

nachgewiesen werden, um ein Medikament, das in eine bestehende Festbetragsgruppe eingruppiert wurde, entsprechend auszugruppieren.

Eine therapeutische Verbesserung ist auf Grundlage von §35 Absatz 1b Satz 1 bis 3 gegeben, wenn das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen hat als andere Arzneimittel der entsprechenden Wirkstoffgruppe und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Ein höherer Nutzen kann sowohl eine überlegene Wirksamkeit als auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen sein.

Der medizinische Nutzen von FF/VI wurde in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht, auf deren Grundlage die europäische Zulassungsbehörde EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat (¹EMA, 2018;⁴EMA, 2013).

Die Nutzenbewertung und der Nachweis der therapeutischen Verbesserung von FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen erfolgt für erwachsene Patienten mit Asthma bronchiale, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist und die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt oder die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind.

Die in diesem Dossier untersuchte Patientenpopulation umfasst damit Patienten mit Asthmaschweregrad Stufe 3 und 4 nach GINA (³GINA, 2017) und entspricht somit dem vollen Zulassungsumfang von FF/VI in der Indikation Asthma.

Die Nutzenbewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen durchgeführt.

Die Daten zum Nachweis der therapeutischen Verbesserung basieren auf der Studie HZA115150 (Salford Lung Studie (SLS) Asthma⁴), auf den pivotalen Studien HZA113091 und 201378 und der Studie HZA116492 (Fregate⁵).

Studiendesign

HZA115150 (SLS Asthma)

Die SLS Asthma ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die SLS Asthma schließt 4233 Patienten (jeweils ca. 2100 pro Behandlungsarm) ein und zielt darauf ab, Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI gegenüber der Standardtherapie (ICS-Monotherapie oder ICS/LABA-Kombinationen) über 12 Monate zu vergleichen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens vier Wochen vor Visite 2 eine Asthma-Therapie mit ICS oder ICS/LABA und waren symptomatisch. Um einen

⁴ HZA115150 und SLS Asthma werden synonym verwendet

⁵ HZA116492 und Fregate werden synonym verwendet

Vergleich mit maximaler Nähe zum Versorgungsalltag zu gewährleisten, wurde ein offenes Studiendesign gewählt (¹⁶Woodcock, et al., 2017).

Geeignete Patienten gaben beim Hausarztbesuch (Visite 1) ihr Einverständnis zur Studienteilnahme, anschließend wurde der Asthmakontrolltest (ACT) erhoben. Im Anschluss gab der Hausarzt eine Empfehlung zur weiteren Therapie ab („Pre-RAMOS-Verordnung“). Diese Verordnung diente als Grundlage für die Randomisierung (ICS-Monotherapie oder ICS/LABA-Kombinationstherapie) auf deren Basis der Patient einem der beiden Arme („FF/VI“ oder „Standardtherapie“) zugeteilt wurde. Im Falle einer Randomisierung zu „FF/VI“ erhielt der Patient FF/VI, im Falle einer Randomisierung zur „Standardtherapie“ erhielt der Patient die „Pre-RAMOS-Verordnung“ des Hausarztes (ICS oder ICS/LABA) – dabei wurde in den meisten Fällen die bereits vorhandene Therapie fortgesetzt. Die Gruppe der ICS/LABA-Kombinationen umfasste Fluticasonpropionat/Salmeterol (FP/Salm), Budesonid/Formoterol (BUD/FOR), Beclometason/Formoterol (BEC/FOR), Fluticasonpropionat/Formoterol (FP/FOR), also alle in der Festbetragsgruppe enthaltenen Wirkstoffkombinationen. Die Randomisierung wurde entsprechend dem Ergebnis des ACT (≥ 20 , 16–19, oder ≤ 15) sowie der Vortherapie (ICS oder ICS/LABA) stratifiziert. Während des folgenden 12-monatigen Behandlungszeitraums konnte die Standardtherapie nach Ermessen des Arztes analog zum Vorgehen in der klinischen Praxis angepasst werden (Reduktion oder Intensivierung der medikamentösen Therapie, Wechsel der Medikationsklasse oder des Präparates). Dieses Vorgehen ermöglichte eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes. Die Region Salford in Nord-West England (Region Manchester) wurde als alleiniger Studienort gewählt, da sie – was als Alleinstellungsmerkmal zu betrachten ist – bereits zu Beginn der Studie (2012) über ein untereinander vernetztes, elektronisches Datensystem im Gesundheitswesen (ähnlich dem Deutschen Projekt „Gesundes Kinzigtal“ (¹⁷Gesundes Kinzigtal, 2018) verfügte (¹⁸Woodcock, et al., 2015).

Da im Rahmen der Nutzenbewertung FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen verglichen werden soll, wurden für dieses Dossier nur Patienten berücksichtigt, bei denen der Hausarzt eine ICS/LABA-Kombinationstherapie empfohlen hat (mit Vortherapie ICS oder ICS/LABA, was dem gesamten Zulassungsgebiet von FF/VI entspricht). Die entsprechende Subpopulation umfasst 2716 Patienten, davon wurden 1359 zu Relvar und 1357 zu einer anderen ICS/LABA-Kombinationstherapie randomisiert.

HZA116492 (Fregate)

Obwohl es sich bei der Studie Fregate ebenfalls um ein offenes Studiendesign handelt, ist das Gesamtdesign der Studie deutlich restriktiver und artifizierter als dies bei SLS Asthma der Fall ist. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeiten Therapievelfalt, -modifikationen und Nähe zum klinischen Alltag.

Die Studie wurde in Frankreich und Deutschland über eine Dauer von 24 Wochen durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des ACT-Wertes in Woche 12 im Vergleich zur Baseline festgelegt.

Die Studie umfasst Patienten mit unkontrolliertem Asthma (ACT-Wert zwischen 15 und 20) unter Vorbehandlung mit ICS-Monotherapie und wurde in Studienzentren der Primär- bzw.

Sekundärversorgung durchgeführt. Nach spirometrischer Verifizierung der Asthmadignose wurden die Patienten zu einem der beiden Studienarme (FF/VI oder ICS/LABA-Standardtherapie) randomisiert. Als Standardtherapie im Kontrollarm konnte der behandelnde Studienarzt zwischen FP/Salm und BUD/FOR wählen. Eine Therapieanpassung war nur in Form von Dosissteigerung möglich.

Sowohl in SLS Asthma als auch in Fregate war die Erfassung von UEs und UAWs, soweit sie nicht über die gewöhnliche Schwere hinausgingen, nicht vorgesehen, um eine möglichst alltagsnahe Patientenerfahrung zu ermöglichen. Dies gilt insbesondere für SLS Asthma; Fregate weist zwar ein deutlich restriktiveres Studiendesign auf, ist jedoch auch näher am Alltag orientiert als traditionelle RCTs. Patienten retrospektiv (d.h. nach 12 Wochen in Fregate sowie 52 Wochen in SLS Asthma) zu möglichen Ereignissen zu befragen, würde das Erinnerungsvermögen übersteigen und fehlende oder inkomplette Informationen generieren. Aus diesem Grund wurde die Erfassung auf schwere UEs und UAWs beschränkt. Ausführliche Informationen hierzu finden sich in Abschnitt 3.0.4.2.

HZA113091 und 201378

Bei den pivotalen Studien HZA113091 und 201378 handelt es sich um randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Studien, bei denen FF/VI mit FP/Salm bzw. FP verglichen wurde. HZA113091 schloss 806 Patienten ein, die auf FF/VI 100/25 mcg (QD) oder FP/Salm 250/50 mcg (BID) randomisiert wurden. Geeignete Patienten waren unter Vortherapie mit mittelhochdosiertem ICS unkontrolliert, zeigten eine Reversibilität des FEV₁ und ein maximales abendliches FEV₁ zwischen 40% und 85%. Die Dauer der Studie betrug 24 Wochen, primärer Endpunkt war das w_m FEV₁ (gewichteter Mittelwert des FEV₁) über 24 Stunden.

Die Studie 201378 umfasste 1522 Patienten, die auf FF/VI 100/25 mcg (QD), FP/Salm 250/50 mcg (BID) oder FP 250 mcg (BID) in einem Double-Dummy-Design randomisiert wurden. Einschlusskriterien beinhalteten ein unter ICS/LABA-Therapie kontrolliertes Asthma, eine Reversibilität des FEV₁ und ein FEV₁ über 80% des Normwerts. Die Studiendauer betrug 24 Wochen, als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des abendlichen Trough-FEV₁ am Studienende im Vergleich zum Ausgangswert gewählt.

Einordnung der vorgelegten Evidenz

Für die Beantwortung der Fragestellung zum Nachweis der therapeutischen Verbesserung von FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen ist die SLS Asthma besonders geeignet und daher aus Sicht von GSK von entscheidender Bedeutung:

- Erstens wurde eine patientenindividuelle Therapieoptimierung bestmöglich umgesetzt.
- Zweitens wurde in diese Studie eine außergewöhnlich breite und große Patientenpopulation eingeschlossen, inklusive multimorbider und älterer Patienten, sowie Rauchern. Dies steht im Kontrast zu klassischen randomisierten, doppelblinden Studien, in denen durch stark limitierende Ein- und Ausschlusskriterien nur ein

Bruchteil der tatsächlichen, für das Arzneimittel in Frage kommenden Patientenpopulation widerspiegelt werden kann. So erfüllen nur wenige Asthma-Patienten (Spannweite: 0% - 36%) die Auswahlkriterien für RCTs, die die Basis der GINA-Behandlungsempfehlungen darstellen. Dies bezieht sich u.a. auf den Raucherstatus, Komorbiditäten und spirometrische Kennzahlen (¹⁹Travers, et al., 2007). Betrachtet man Patienten im Praxisalltag des Arztes können nach Anlage typischer Ein- und Ausschlusskriterien nur etwa 3% des ärztlichen Patientengutes in solche Studien eingeschlossen werden, was die Frage nach der Repräsentativität bzw. der externen Validität solcher Daten für den tätigen Arzt aufwirft (²⁰Herland, et al., 2005).

- Drittens ermöglicht das Studiendesign der SLS Asthma, den Einfluss von Faktoren wie beispielsweise Therapietreue, Adhärenz oder Fehlerhäufigkeit im Umgang mit Inhalationsgeräten auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität und Lebensqualität zu erfassen – dies ist in klassischen, doppelblinden und Double-Dummy Studien unter den damit verbundenen artifiziellen Bedingungen kaum möglich. Für eine chronische Erkrankung spielen aber gerade Faktoren wie Adhärenz und richtige Anwendung der Medikation eine zentrale Rolle, um den Therapieerfolg (insbesondere die Asthmakontrolle) langfristig zu verbessern.
- Viertens ist eine Studiendauer von einem Jahr wie in SLS Asthma insbesondere für chronische Erkrankungen wie Asthma deutlich besser geeignet als 24 Wochen wie in den anderen hier aufgeführten Studien. Da Asthma häufig saisonale Schwankungen aufweist (²Buhl, et al., 2017), ermöglicht die Studiendauer von einem Jahr diese Varianz zu berücksichtigen.

Gerade bei chronischen Indikationen wie Asthma ist es also besonders relevant, zusätzliche Evidenz in repräsentativen Patientenpopulationen zu gewinnen und zwar unter Bedingungen, die den medizinischen Alltag abbilden. SLS Asthma schließt somit diese relevante Evidenz-Lücke und ermöglicht durch das spezielle Studiendesign in repräsentativen Patientenpopulationen die Wirksamkeit von FF/VI unter Alltagsbedingungen zu analysieren und damit eine hohe externe Validität sicherzustellen. Dabei werden zur Minimierung des Verzerrungspotenzials wissenschaftliche Qualitätskriterien wie Randomisierung adäquat angewendet.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Da aus Sicht von GSK das Ausmaß der therapeutischen Verbesserung analog dem im Verfahren nach §35a SGB V definierten Zusatznutzen beschrieben werden kann, hat GSK hierfür die entsprechenden Kategorien wie *gering* oder *beträchtlich* herangezogen. Dies hat unter anderem den Vorteil, dass auf ein bewährtes und international akzeptiertes Instrumentarium zurückgegriffen werden kann. GSK möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 SGB V bei jedwedem Zusatznutzen vorliegt, unabhängig davon, in welcher Kategorie der Zusatznutzen gezeigt wurde.

Im direkten Vergleich von FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Wirkstoffkombinationen zeigen die dargelegten Studien folgendes Bild für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte (vgl. Tabelle 2-1, Tabelle 2-2, Tabelle 2-3):

Bei den folgenden 6 patientenrelevanten Endpunkten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FF/VI in SLS Asthma gezeigt:

- Morbidität
 - ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline
 - ACT Score von mindestens ≥ 20
 - ACT Responder
 - Notfallmedikation

- Lebensqualität
 - AQLQ(S) Responder
 - EQ-5D-3L VAS

Wie oben dargestellt, ist die SLS Asthma für die zugrundeliegende Fragestellung besonders geeignet, wohingegen die anderen Studien aufgrund des stark limitierenden Studiendesigns für die Beantwortung weniger relevant sind. Aus diesem Grund ist es nicht überraschend, dass sich die Ergebnisse der SLS Asthma von den anderen Studien unterscheiden und daher signifikante Effekte fast ausschließlich in der SLS Asthma gezeigt werden können.

In der Studie SLS Asthma führte die Therapie mit FF/VI zu einer statistisch signifikant häufigeren Erreichung des primären Endpunktes „ACT Score von mindestens ≥ 20 oder einer Veränderung um ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline in Woche 52“ im Vergleich zu ICS/LABA-Standardtherapie (Relatives Risiko [RR]=0,84; 95% KI [0,78; 0,90]; $p < 0,001$). Eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit FF/VI gegenüber einer ICS/LABA-Standardtherapie konnte hinsichtlich der Asthmakontrolle in der SLS Asthma analog für die Endpunkte „ACT Score von mindestens ≥ 20 “ (RR=0,74; 95% KI [0,68; 0,81]; $p < 0,001$), „ACT Responder“ (RR=0,78; 95% KI [0,71; 0,86]; $p < 0,001$) und für den Gebrauch von Notfallmedikation (Mittelwertdifferenz [MD]=-0,6; 95% KI [-1,0; -0,2]; $p = 0,002$) beobachtet werden.

Unter dem Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der SLS Asthma für den Endpunkt „AQLQ(S) Responder“ unter FF/VI signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtscores von $\geq 0,5$ gegenüber dem Baseline-Wert in Woche 52 festgestellt als bei der ICS/LABA-Standardtherapie (RR=0,80; 95%-KI [0,73; 0,87]; $p < 0,001$). Konsistent zu diesem Ergebnis, erreichten Patienten im FF/VI-Arm unter Anwendung des generischen Messinstruments EQ-5D-3L VAS im Mittel eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität gegenüber Patienten unter ICS/LABA-Standardtherapie (Mittelwertdifferenz [MD]=1,7; 95% KI [0,2; 3,1]; $p = 0,024$).

Neben den Ergebnissen der SLS Asthma zeigte auch die Studie HZA113091 im Endpunkt „AQLQ(S) Responder“ für Patienten unter FF/VI signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtscores von $\geq 0,5$ gegenüber dem Baseline-Wert in Woche 24 im Vergleich zu Patienten unter FP/Salm (RR=0,82; 95-% KI [0,68; 0,98]; p=0,039).

Zur transparenten Darstellung aller Ergebnisse, auch solcher, die der G-BA üblicherweise als nicht patientenrelevant einordnet, seien hier auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) genannt. In der SLS Asthma wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten von FF/VI gezeigt (RR=2,62; 95% KI [2,06; 3,32]; p<0,001). Die entsprechenden Raten (von Patienten mit mindestens einem UAW) lagen bei 16% im Interventionsarm und 6% im Kontrollarm. Dies ist vor dem Hintergrund der Therapieumstellung zu sehen: die Wirkstoffkombination FF/VI stellte eine neue Behandlung dar, wohingegen im Vergleichsarm die dem Patienten bereits bekannte Medikation fortgeführt wurde. Vermutlich ist die Umstellung auf ein neues Präparat mit einer gewissen Skepsis des Patienten und somit einer höheren Sensibilität für potentielle Nebenwirkungserscheinungen verbunden. GSK interpretiert aus diesem Grund die beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen als nicht schwerwiegend oder patientenrelevant. Eine genauere Darstellung und Erläuterung findet sich in Anlage 3-b.

In Zusammenschau der Ergebnisse der SLS Asthma lässt sich hinsichtlich des Asthma-Kontrollstatus (gemessen am ACT-Wert der Patienten) eine Überlegenheit der Behandlung mit FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Wirkstoffkombinationen für die gesamte Asthma Zulassungspopulation von FF/VI ableiten, ohne dass dabei das Risiko von patientenrelevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erhöht wird. Gleichzeitig ergeben sich für Patienten unter FF/VI signifikante Vorteile im Hinblick auf die Lebensqualität.

Tabelle 2-1: Hauptergebnisse der Studie HZA115150 (SLS Asthma) – Auswertungsstrategie: randomisierte Behandlung (N=1359 / 1357 im Interventions- bzw. Kontrollarm)

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
Mortalität				
Mortalität	RR: 0,71 (0,23; 2,24)	0,770	-	
Morbidität				
Schwere Asthma Exazerbation (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,91 (0,80; 1,02)	0,116	-	
Schwere Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	HR: 0,89 (0,78; 1,01)	0,068	-	
ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline	RR: 0,84 (0,78; 0,90)	<0,001	ja	beträchtlich

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
ACT Score von mindestens ≥ 20	RR: 0,74 (0,68; 0,81)	<0,001	ja	beträchtlich
ACT Responder	RR: 0,78 (0,71; 0,86)	<0,001	ja	beträchtlich
Notfallmedikation	MD: -0,6 (-1,0; -0,2)	0,002	ja	gering
Lebensqualität				
AQLQ(S) Responder	RR: 0,80 (0,73; 0,87)	<0,001	ja	beträchtlich
EQ-5D-3L VAS	MD: 1,7 (0,2; 3,1)	0,024	ja	gering
Nebenwirkungen				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	RR: 1,02 (0,85; 1,23)	0,881	-	
Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs)	RR: 2,0 (0,86; 4,65)	0,152	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Nebennierensuppression	NBB (0/1 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Asthma/Bronchospasmus	RR: 0,77 (0,43; 1,37)	0,454	-	
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,21 (0,74; 1,96)	0,531	-	
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	RR: 0,81 (0,47; 1,42)	0,561	-	
Auswirkungen auf Glukosespiegel	RR: 0,67 (0,27; 1,62)	0,499	-	
Auswirkungen auf Kaliumspiegel	RR: 3,99 (0,45; 35,69)	0,372	-	
Hypersensitivität	RR: 2,00 (0,50; 7,97)	0,506	-	
Lokale Steroideffekte	NBB (1/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Infekte der unteren Atemwege	RR: 0,83 (0,25; 2,72)	0,998	-	

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
(ohne Pneumonien)				
Okuläre Nebenwirkungen	RR: 3,33 (0,92; 12,07)	0,096	-	
Tremor	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Pneumonie (Anteil)	RR: 1,16 (0,54; 2,51)	0,847	-	
Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)	HR: 1,18 (0,54; 2,55)	0,677	-	
Pneumonie (tödlich)	RR: 0,50 (0,05; 5,50)	0,999	-	
Hospitalisierungen	Rate Ratio: 1,14 (0,97; 1,34)	0,119	-	
HR=Hazard Ratio, MD=Mittelwertdifferenz, NBB=nicht berechenbar, NE=nicht erhoben, RR=Relatives Risiko				

Tabelle 2-2: Hauptergebnisse der Studie HZA116492 in der ITT-Population (N=210 / 210 im Interventions- bzw. Kontrollarm)

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
Mortalität				
Mortalität	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Morbidität				
Schwere Asthma Exazerbation (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,7 (0,3; 1,5)	0,307	-	
Schwere Asthma Exazerbation (Anteil)	RR: 0,71 (0,32; 1,57)	0,528	-	
Schwere Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	HR: 0,66 (0,29; 1,49)	0,314	-	
ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline	RR: 0,96 (0,84; 1,09)	0,601	-	
ACT Score von mindestens ≥ 20	RR: 0,92 (0,80; 1,06)	0,306	-	
ACT Responder	RR: 0,93 (0,80; 1,09)	0,423	-	

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
Lebensqualität				
AQLQ(S) Responder	RR: 1,06 (0,89; 1,27)	0,557	-	
EQ-5D-3L VAS	MD: -0,6 (-3,3; 2,1)	0,650	-	
Nebenwirkungen				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	RR: 0,75 (0,17; 3,31)	1,000	-	
Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs)	RR: 2,00 (0,61; 6,54)	0,380	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Nebennierensuppression	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Asthma/Bronchospasmus	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Kardiovaskuläre Ereignisse	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Auswirkungen auf Glukosespiegel	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Auswirkungen auf Kaliumspiegel	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Hypersensitivität	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Lokale Steroideffekte	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Okuläre Nebenwirkungen	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
Tremor	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Pneumonie (Anteil)	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
HR=Hazard Ratio, MD=Mittelwertdifferenz, NBB=nicht berechenbar, NE=nicht erhoben, RR=Relatives Risiko				

Tabelle 2-3: Hauptergebnisse der Studien HZA113091 und 201378 in der ITT-Population (Studie HZA113091: N=403 / 403 im Interventions- bzw. Kontrollarm; Studie 201378: N=504 / 501 im Interventions- bzw. Kontrollarm)

Endpunkt	Studie	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
Mortalität					
Mortalität	HZA113091	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
	201378	NBB (0/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Morbidität					
Schwere Asthma Exazerbation (Anteil)	HZA113091	RR: 0,83 (0,36; 1,91)	0,829	-	
	201378	RR: 0,94 (0,51; 1,75)	0,985	-	
ACT Score von mindestens ≥ 20	HZA113091	RR: 0,95 (0,86; 1,05)	0,377	-	
	201378	RR: 1,00 (0,96; 1,05)	0,956	-	
ACT Responder	HZA113091	RR: 0,99 (0,82; 1,18)	0,942	-	
	201378	RR: 0,79 (0,47; 1,31)	0,427	-	
Lebensqualität					
AQLQ(S) Responder	HZA113091	RR: 0,82 (0,68; 0,98)	0,039	ja	gering
	201378	RR: 1,06 (0,70; 1,60)	0,886	-	
EQ-5D-3L VAS	HZA113091	MD: 1,4 (-0,3; 3,0)	0,110	-	
	201378	NE	NE	NA	
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	HZA113091	RR: 1,08 (0,94; 1,23)	0,324	-	
	201378	RR: 1,07 (0,93; 1,23)	0,385	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	HZA113091	RR: 0,80 (0,22; 2,96)	1,000	-	
	201378	RR: 1,49 (0,42; 5,25)	0,758	-	

Endpunkt	Studie	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)	HZA113091	RR: 0,75 (0,26; 2,14)	0,787	-	
	201378	RR: 1,49 (0,53; 4,16)	0,611	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Knochen- erkrankung	HZA113091	RR:0,20 (0,02; 1,70)	0,219	-	
	201378	NE	NE	NA	
Kardiovaskuläre Ereignisse	HZA113091	RR:0,80 (0,38; 1,69)	0,695	-	
	201378	RR:0,77 (0,29; 2,06)	0,792	-	
Verringerte Knochenmineral- dichte und damit assoziierte Knochenbrüche	HZA113091	NE	NE	NA	
	201378	NBB (3/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Auswirkungen auf den Glukosespiegel	HZA113091	NBB (3/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
	201378	RR: 0,50 (0,05; 5,46)	0,996	-	
Hypersensitivität	HZA113091	RR:2,00 (0,76; 5,28)	0,233	-	
	201378	RR:1,21 (0,60; 2,42)	0,728	-	
Lokale Steroideffekte	HZA113091	RR:1,25 (0,66; 2,38)	0,609	-	
	201378	RR:1,30 (0,69; 2,47)	0,515	-	
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	HZA113091	RR:0,93 (0,46; 1,91)	1,000	-	
	201378	RR:1,68 (0,86; 3,30)	0,174	-	
Okuläre Nebenwirkungen	HZA113091	NE	NE	NA	
	201378	NBB (2/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Tremor	HZA113091	NE	NE	NA	

Endpunkt	Studie	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Therapeutische Verbesserung	Ausmaß
	201378	RR: 0,99 (0,06; 15,85)	0,482	-	
Pneumonie (Anteil)	HZA113091	NBB (0/2 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
	201378	NBB (2/0 Ereignisse im Interventions- bzw. Kontrollarm)	NBB	-	
Hospitalisierungen (Notaufnahme)	HZA113091	RR: 0,60 (0,14; 2,49)	0,722	-	
	201378	NE	NE	NA	
Hospitalisierungen (Normalstation)	HZA113091	RR: 0,50 (0,05; 5,49)	1,000	-	
	201378	NE	NE	NA	
HR=Hazard Ratio, MD=Mittelwertdifferenz, NA=nicht anwendbar, NBB=nicht berechenbar, NE=nicht erhoben, RR=Relatives Risiko					

Darstellung und Interpretation der Ergebnisse der Patienten, deren Therapie im Rahmen der SLS Asthma angepasst wurde:

In der Studie HZA115150 (SLS Asthma) waren zu jedem Zeitpunkt patientenindividuelle Therapieanpassungen nach Maßgabe des Arztes möglich und gemäß Studienprotokoll explizit erlaubt. Dadurch konnten die Therapien im Interventions- und im Kontrollarm fortlaufend optimiert werden, zudem wurde auf diese Weise sichergestellt, dass die Studie unter Alltagsbedingungen stattfindet.

Vom G-BA wurden Sensitivitätsanalysen angefordert, um den möglichen Einfluss relevanter Therapieanpassungen auf die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte einzuschätzen bzw. die Robustheit der Ergebnisse aus der Primäranalyse prüfen zu können (¹⁰G-BA, 2017).

Um die G-BA-Vorgaben hinsichtlich der für ihn relevanten Therapieanpassungen umzusetzen, wurden die Patienten in die beiden Subgruppen „Relevante Therapieanpassungen“ und „Keine relevante Therapieanpassung“ aufgeteilt. Anschließend erfolgte eine getrennte Auswertung dieser Subgruppen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und weiterer relevanter Faktoren.

Mindestens eine relevante Therapieanpassung ist bei 11% der Patienten im Kontrollarm und 24% der Patienten im Interventionsarm aufgetreten. Gründe für den Unterschied zwischen den Armen sind im Studiendesign begründet: Da FF/VI zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch keine Zulassung hatte, war als Therapieanpassung zwar ein Wechsel von FF/VI zu einem anderen ICS/LABA möglich, umgekehrt war dieser Wechsel jedoch nicht möglich, was zu einer gewissen Asymmetrie führt. Zum anderen ist zu beachten, dass die Randomisierung zu FF/VI den Beginn einer neuen Therapie darstellte, mit der weder Patienten noch Ärzte Erfahrung

hatten und daher von einer gewissen Skepsis auszugehen ist. Demgegenüber stehen die etablierten, dem Arzt und Patienten bekannten Therapieregime im Kontrollarm. Ferner wurde im Kontrollarm ein Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA vom G-BA nicht als relevant angesehen.

Die mediane Behandlungsdauer der initialen Therapie (bis zur ersten relevanten Therapieanpassung) betrug 79,5 Tage im Interventionsarm und 155,5 Tage im Kontrollarm. Dies zeigt, dass bei Patienten, die zu einer Fortführung der Standardtherapie randomisiert und bei denen eine Therapiemodifikation vorgenommen wurde, der Wechsel deutlich später erfolgte als bei Patienten, die zu FF/VI randomisiert wurden. Begründen lässt sich dies durch die Tatsache, dass die patientenindividuellen Standardtherapien in der Regel bereits vor Beginn der Studie bestanden bzw. optimiert wurden. Folglich war eine Anpassung nach Ermessen des behandelnden Arztes z.T. vor Randomisierung erfolgt, eine erneute Modifikation der Therapie fand demnach meist zu einem späteren Zeitpunkt statt.

Bei der ersten relevanten Therapieanpassung, die im Laufe der Studie nach Ermessen des Arztes stattfand, zeigten sich zwischen Interventions- und Kontrollarm Unterschiede in der Art der Anpassung. So erfolgte im Interventionsarm bei 75% der Patienten, bei denen eine relevante Therapieanpassung vorgenommen wurde, als erstes ein Wechsel zu einer anderen ICS/LABA Kombination. In der Kontrollgruppe fand bei mehr als der Hälfte der Patienten (54%) als erstes eine ICS-Dosiserhöhung und bei ca. ein Drittel (31%) eine Dosisreduktion der ICS-Medikation statt.

Relevante Therapieanpassungen erfolgten bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (ca. 80%) nur einmal im Laufe der Studie. Der Anteil an Patienten mit entsprechend mehrfachen relevanten Therapieanpassungen war in Kontroll- und Interventionsarm jeweils vergleichbar. Die häufigsten Gründe für relevante Therapieanpassungen im Kontrollarm waren Dosiserhöhung wegen Bedarf einer besseren Krankheitskontrolle (42%), Dosisreduktion nach erfolgter Krankheitskontrolle und -stabilisierung (15%) sowie Therapieabbruch und Ersatztherapie wegen Bedarf einer stärker wirksamen Therapie (14%), während im Interventionsarm folgende Gründe am häufigsten genannt wurden: Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Patientenpräferenz (27%), Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Nebenwirkungen (22%) und Andere (19%).

Die demographischen Faktoren waren in den Subgruppen hinsichtlich Alter bzw. Altersverteilung, Geschlecht, Rasse, Größe und Gewicht vergleichbar. Es gab weder zwischen Interventions- und Kontrollarm noch zwischen den Patienten der Subgruppen „Relevante Therapieanpassungen“ und „Nicht relevante Therapieanpassungen“ auffällige Unterschiede.

Bei der Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen der randomisierten Behandlung und der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ bei allen drei ACT-Endpunkten und bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität (AQLQ). In der Gesamtauswertung konnte für diese Endpunkte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Wirkstoffkombination FF/VI gezeigt werden – bei Anwendung der primären ITT-Analysestrategie. In den beiden Kategorien der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ wurde für diese Endpunkte folgendes Muster beobachtet: der Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI war in der Subgruppe, in der keine relevanten Therapieanpassungen stattfanden, stärker ausgeprägt als in der Gesamt-Studienpopulation und immer noch statistisch signifikant. Bei den Patienten, die im Laufe der Studie relevante Therapieanpassungen erhielten, ließ sich kein

Wirksamkeitsvorteil mehr von der randomisierten FF/VI-Therapie beobachten. Daraus lässt sich schließen, dass der beobachtete Behandlungseffekt im Interventionsarm nicht primär aufgrund der nach Randomisierung erfolgten Therapiemodifikationen zustande kam, sondern durch die zu bewertende Wirkstoffkombination FF/VI.

Bei den weiteren Wirksamkeitsendpunkten wurden keine signifikanten Interaktionen beobachtet.

Hinsichtlich UAWs besteht eine signifikante Interaktion zwischen der randomisierten Behandlung und der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“. Bei Patienten, die eine Therapieanpassung erhielten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von FF/VI. Dieser Effekt ist jedoch in der Patientenpopulation, in der keine relevanten Therapieanpassungen stattfanden, weniger ausgeprägt. Bei Betrachtung dieser Ergebnisse in Zusammenhang mit den jeweils aktuellen Medikationsklassen scheint der Behandlungseffekt zuungunsten von FF/VI überwiegend durch die Patienten verursacht worden zu sein, bei denen die initiale FF/VI-Therapie verändert wurde. Bei diesen Patienten traten die UAWs überwiegend dann auf, als sie zu einer anderen Medikation wechselten.

Die Sensitivitätsanalysen haben gezeigt, dass die Daten aus der Primäranalyse (ITT-Population) robust sind. Relevante Therapieanpassungen hatten keinen Einfluss auf die wesentlichen Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Es konnte festgestellt werden, dass die therapeutische Verbesserung, die in der Primäranalyse demonstriert wurde, bei Patienten ohne relevante Therapieanpassungen ebenso vorlag und in dieser Population sogar noch ausgeprägter war. Dies unterstreicht, dass die therapeutische Verbesserung auf der Therapie mit FF/VI und nicht auf Therapieanpassungen basiert.

Weitere Einzelheiten zu den relevanten Therapieanpassungen finden sich in Abschnitt 3.0.4.4.

Konsequenzen einer therapeutischen Verbesserung:

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung bewirkt, dass FF/VI aus der entsprechenden Festbetragsgruppe ausgruppiert wird.

Aus Sicht von GSK bedeutet eine therapeutische Verbesserung (bzw. ein therapierelevanter höherer Nutzen) für FF/VI jedoch nicht, dass die anderen Wirkstoffkombinationen aus der ICS/LABA-Festbetragsgruppe nicht weiterhin eingesetzt werden können oder sollen. Vielmehr sieht GSK die Therapievelfalt mit den verschiedenen Substanzen der ICS/LABA-Gruppe als hohes Gut, gerade auch im Hinblick auf die Sicherstellung einer patientenindividuellen Therapie(-optimierung) unter Berücksichtigung patientenindividueller Anforderungen. Zudem unterscheiden sich die ICS/LABA-Wirkstoffkombinationen nicht nur hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe, sondern auch hinsichtlich der Inhalationsgeräte und ihres Zulassungsumfanges deutlich. So hat nur FP/Salm die Zulassung für Kinder zwischen 4 und 6 Jahren (²¹GSK, 2015). GSK hat die Position des hohen Stellenwerts der Therapievelfalt, insbesondere im Zusammenhang mit der ICS/LABA Festbetragsgruppe, auch bereits vor Vorliegen der SLS Daten vertreten (²²G-BA, 2016). Um diese Therapievelfalt Kindern und Erwachsenen weiterhin zur Verfügung stellen zu können, ist eine Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den einzelnen ICS/LABA-Kombinationen in Bezug auf Zulassungsstatus, Wirksamkeit und Sicherheit unabdingbar.

Zusammenfassende Bewertung:

Der vorgelegte Evidenzkörper zeigt eine therapeutische Verbesserung von FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen der entsprechenden Festbetragsgruppe im gemeinsamen Anwendungsgebiet Asthma bronchiale aufgrund der verbesserten Wirksamkeit (signifikant verbesserte Asthmakontrolle und Lebensqualität). Insgesamt kann für sechs patientenrelevante Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FF/VI gezeigt werden und zwar primär in der SLS Asthma. Diese Studie ist aufgrund ihrer herausragend hohen externen Validität für die untersuchte Fragestellung von besonderer Aussagekraft. Damit zeigt FF/VI eine Verbesserung der Wirksamkeit von therapeutisch relevantem Ausmaß, und zwar für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von FF/VI in der Indikation Asthma.

2.2 Referenzliste für Abschnitt 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA, European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation): Relvar Ellipta fluticasone furoate / vilanterol 2018 25.01.2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002673/smps/Positive/human_smop_001251.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.

2. Buhl R; Bals R; Baur; Berdel D; Criée C-P; Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registernummer 020-009) 2017 21.11.2017. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-009.html>.

3. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2017 2017 11.01.2018. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.

4. EMA, European Medicines Agency. Assessment Report Relvar Ellipta (EPAR). 19.09.2013.

5. Procopiou PA; Barrett VJ; Bevan NJ; Biggadike K; Box PC; Butchers PR, et al. Synthesis and structure– activity relationships of long-acting β_2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. Journal of medicinal chemistry. 2010; 53(11): 4522-30.

6. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *British journal of clinical pharmacology*. 2015; 80(3): 372-80.
7. Cazzola M; Page CP; Calzetta L; Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacological reviews*. 2012; 64(3): 450-504.
8. Hanania NA; Feldman G; Zachgo W; Shim J-J; Crim C; Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *CHEST Journal*. 2012; 142(1): 119-27.
9. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V 2014 08.01.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1947/>.
10. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-150 - Fluticasonfuroat / Vilanterol zur Behandlung von Asthma / COPD. 06.11.2017.
11. New JP; Bakerly ND; Leather D; Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax*. 2014: thoraxjnl-2014-205259.
12. Van Der Palen J; Thomas M; Chrystyn H; Sharma RK; Van Der Valk PD; Goosens M, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2016; 26: 16079.
13. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V (ANR 2017-A14-004). 18.01.2018.
14. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V. 18.01.2018.
15. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V - Fluticason/Vilanterol. 18.01.2018.

16. Woodcock A; Vestbo J; Bakerly ND; New J; Gibson JM; McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 390(10109): 2247-55.
17. Gesundes Kinzigtal. Evaluation der Integrierten Versorgung Gesundes Kinzigtal - Das System "Gesundes Kinzigtal" - ein Leuchtturmprojekt integrierter Versorgung www.ekiv.org: EKIV; 2018 [cited 2018 19.01.2018]. Available from: <https://www.ekiv.org/integrierte-versorgung-gesundes-kinzigtal/>.
18. Woodcock A; Bakerly ND; New JP; Gibson JM; Wu W; Vestbo J, et al. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in asthma. *BMC pulmonary medicine*. 2015; 15(1): 160.
19. Travers J; Marsh S; Williams M; Weatherall M; Caldwell B; Shirtcliffe P, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*. 2007; 62(3): 219-23.
20. Herland K; Akselsen J-P; Skjønberg OH; Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respiratory medicine*. 2005; 99(1): 11-9.
21. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Viani® Dosier-Aerosol, Druckgasinhalation, Suspension 2015 17.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006814>.
22. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung, Anlage X - Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 11 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach Anlage X der AM-RL, redaktionelle Änderungen von Gruppenbeschreibungen sowie redaktionelle Anpassungen der Bezeichnungen der Darreichungsform an die "Standard Terms" nach § 35 Abs. 1 SGB V 2016 03.01.2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3626/2016-02-18_AM-RL-IX-X_11-FBG_redakt-Aenderung-Std-Terms_ZD.pdf.

3 Abschnitt 3 – Nachweise für eine therapeutische Verbesserung

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis

1. der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie
2. unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Absatz 1b Satz 5 SGB V).

Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Sie sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Sie sollen gegenüber Standardmitteln der Vergleichsgruppe durchgeführt werden, um die mögliche Überlegenheit der therapeutischen Verbesserung mit ausreichender Sicherheit prüfen zu können.

Liegen direkte Vergleichsstudien nicht vor, ist zu prüfen, ob placebokontrollierte Studien verfügbar sind, die sich für einen indirekten Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eignen und den oben beschriebenen Qualitätsanforderungen entsprechen.

Die vorgelegten Studien sind hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität zu prüfen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist ihre Aussagekraft zur Relevanz der therapeutischen Verbesserung zu bewerten.

In diesem Abschnitt ist anzugeben, auf Basis welcher Nachweise sich eine therapeutische Verbesserung des zu bewertenden Arzneimittels

1. *aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder*
2. *aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierrelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe ergibt und wie diese recherchiert wurden.*

Hinweis:

GSK hat zur besseren Übersicht und Lesbarkeit des Dossiers in Abschnitt 3 Kapitelüberschriften sowie bestimmte Tabellen und/oder Textabschnitte in der Formatvorlage des G-BA für ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel) ergänzt. Abschnitte, Überschriften und Tabellen, die bereits in der Formatvorlage des G-BA vorhanden waren, werden als solche gekennzeichnet.

3.0 Methodik

3.0.1 Fragestellung

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in Tabelle 3-1. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel⁶

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HZA115150 (SLS Asthma)	Multizentrisch, offen, randomisiert	Erwachsene Patienten mit dokumentierter, ärztlicher Diagnose von Asthma als primäre Atemwegserkrankung	Randomisierte Patientenpopulation (Gesamtstudie): N=4233 FF/VI: N=2119 Asthma-Standardtherapie (AST): N=2114 Für das Dossier selektierte Subpopulation: N=2716 FF/VI: N=1359 ICS/LABA-Standardtherapie: N=1357	Run-in Phase: 30 Tage Randomisierte Studienphase: 52 Wochen	Gesamtstudie: 72 Studienzentren in Salford (Greater Manchester), einer Region in England Zeitraum: 2. November 2012 (first subject screened) bis 16. Dezember 2016 (last subject last visit)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil Patienten mit einem ACT ≥ 20 in Woche 24 oder mit einer Verbesserung des ACT ≥ 3 Punkte zum Baselinewert <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil Patienten mit ACT ≥ 20 in Woche 12, 40 und 52 Veränderung des ACT zum Baselinewert in Woche 12, 24, 40 und 52 Anteil der Patienten, die eine Erhöhung des ACT um ≥ 3 zum Baselinewert in Woche 12, 24, 40 und 52 zeigen Asthma-bedingte Patientenkontakte Sekundärversorgung

⁶ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

						Asthma-bedingte Patientenkontakte Primärversorgung
HZA116492 (Fregate)	Multizentrische, offene, randomisierte, parallele Phase IIIB Studie	Erwachsene Patienten mit persistierendem Asthma	Randomisierte Patientenpopulation: N=423 FF/VI: N=211 ICS/LABA- Standardtherapie (FP/Salm und BUD/FOR): N=212 ITT-Population: N=420 FF/VI: N=210 ICS/LABA- Standardtherapie (FP/Salm und BUD/FOR): N=210	Run-in Phase: 7 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen	63 Studienzentren in Frankreich (43) und Deutschland (20), Studiendurchführung vom 9. Juli 2015 bis zum 20 Juli 2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des ACT Gesamtscores (Asthma Control Test) in Woche 12 im Vergleich zum Baselinewert <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des ACT Gesamtscores in Woche 24 im Vergleich zum Baselinewert Prozentualer Anteil der Patienten mit korrektem Gebrauch der Inhalatorien in Woche 12 und Woche 24
HZA113091	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, parallele Phase III Studie	Asthmapatienten mit dauerhafter Anwendung von systemischen mitteldosierten Kortikosteroiden für mindestens 12 Wochen vor Visite 1	Randomisierte Patientenpopulation mit Studienmedikation: N=806 FF/VI: N=403 FP/Salm: N=403	Run-in Phase: 4 Wochen Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 Tage	64 Studienzentren in den Vereinigte Staaten (26); Argentinien (10), Chile (7), Niederlande (7); Philippinen (7) und Südkorea (7), Studiendurchführung: 16. Juni 2010 bis 27 Juli 2011.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gewichteter Mittelwert des seriell über 24 Stunden gemessenen FEV ₁ an Tag 168 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Individuell seriell über 24 Stunden gemessener FEV ₁ an Tag 168 Zeit bis Wirkungseintritt des Bronchodilatators an Visite 2 Gewichteter Mittelwert des seriell über 0-4 Stunden gemessenen

FEV₁ an Visite 2 (post dose)
Gewichteter Mittelwert des seriell über 0-4 Stunden gemessenen FEV₁ an Visite 6 (post dose)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ um $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL im Vergleich zu Baseline an Visite 6 - Stunde 12
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ um $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL im Vergleich zu Baseline an Visite 6 - Stunde 24
Veränderung des FEV₁ an Tag 169 im Vergleich zu Baseline

201378	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, parallele Phase IIIA Studie	Patienten mit der Diagnose Asthma nach Definition der NIH, die an Visite 1 mindestens 12 Jahre alt sind	Randomisierte Patientenpopulation: N=1522 FF/VI 100/25: N=507 FP/Salm 250/50: N=508 FP 250 BID: N=507	Run-in Phase: 5 Wochen Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 Tage	157 Studienzentren in der Russischen Föderation (25), USA (26), Argentinien (14), Deutschland (30), Mexiko (6), Rumänien (15), Tschechische Republik (11), Chile (6), Spanien (6), Niederlande (8), Brasilien (4), Republik Korea (6) Studiendurchführung: 16. März 2015 bis 25. November 2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV ₁ zu Woche 24 im Vergleich zur abendlichen Baseline-Messung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Prozentuale Veränderung der 24-Stunden Notfallmedikationsfreien Zeit während der 24-wöchigen Behandlungsdauer im Vergleich zu Baseline Prozentuale Veränderung der 24-Stunden Symptomfreien Zeit während der 24-wöchigen Behandlungsdauer im Vergleich zu Baseline Mittlere Veränderung des morgendlichen Peak-Expiratory-Flow (PEF) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer Prozentualer Anteil der Patienten, die nach dem Asthma Control Test (ACT) einen Wert von ≥ 20 am Ende der 24-wöchigen
--------	---	---	--	--	---	---

Behandlungsdauer
erreicht haben
Durchschnittliche
Veränderung des
abendlichen PEF
während der 24-
wöchigen
Behandlungsdauer im
Vergleich zu Baseline

3.0.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Tabelle 3-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs (Bibliografische Literaturrecherche)

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Asthma, bei denen ein Kombinationspräparat (ICS/LABA) angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit ICS und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind • Patienten, die bereits mit der Kombination aus ICS/LABA ausreichend eingestellt sind <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der laut CHMP Opinion definierten Population des Arzneimittels FF/VI (¹EMA, 2018).</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p>
E2	<p>Intervention: Relvar (FF 100 mcg/VI 25 mcg oder FF 200 mcg/VI 25 mcg)</p>
E3	<p>Vergleichsintervention: ICS/LABA</p>
E4	<p>Endpunkte: Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Begründung: Zur Darstellung der therapeutischen Verbesserung 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"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>bezuggenommen werden.</p>

E5	<p>Studientyp: 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>Studiendauer: Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen</p>

Ausschlusskriterien	
A1	<p>Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)</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>
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
<p>Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien können Studien ausgeschlossen werden, die mindestens eines der Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllen.</p>	

Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs (Studienregisterrecherche)

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Asthma, bei denen ein Kombinationspräparat (ICS/LABA) angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit ICS und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind • Patienten, die bereits mit der Kombination aus ICS/LABA ausreichend eingestellt sind <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der laut CHMP Opinion definierten Population des Arzneimittels FF/VI (¹EMA, 2018).</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p>
E2	<p>Intervention: Relvar (FF 100 mcg/VI 25 mcg oder FF 200 mcg/VI 25 mcg)</p>
E3	<p>Vergleichsintervention: ICS/LABA</p>
E4	<p>Endpunkte: Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Begründung: Zur Darstellung der therapeutischen Verbesserung 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"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>bezuggenommen werden.</p>

E5	<p>Studientyp: 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>Studiendauer: Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen</p>

Ausschlusskriterien	
A1	<p>Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)</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>
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
<p>Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien können Studien ausgeschlossen werden, die mindestens eines der Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllen.</p>	

Tabelle 3-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Leitlinien

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsgebiet: Asthma
E2	Aktualität: Leitlinien, deren Erstellung oder letzte Aktualisierung nicht länger als 5 Jahre (ab Januar 2013) zurückliegt. Die Leitlinie ist aktuell (Überarbeitungsdatum nicht überschritten). Begründung: Die Informationsbeschaffung hat das Ziel, aktuelle Gesundheitsinformationen zu identifizieren, die für die Versorgung von Patienten mit Asthma relevant sind. Daher wurden analog zum Vorgehen einer Leitlinienrecherche des IQWiG, die im Auftrag des G-BA durchgeführt wurde (² IQWiG, 2016), nur gültige Leitlinien der letzten 5 Jahre (ab Januar 2013) eingeschlossen. Dies begründet sich auf die mit zunehmender Zeit abnehmende Aktualität der Leitlinienempfehlungen, die jedoch nach 5 Jahren noch zum Großteil gewährleistet sein dürfte (³ Shekelle, et al., 2001; ⁴ Shojania, et al., 2007).
E3	Hinweis auf zu bewertendes Arzneimittel: Relvar (FF/VI)
E4	Verweis auf relevante Primärstudie(n): Es sind Hinweise zu mindestens einer Primärstudie enthalten, welche Informationen über das zu bewertende Arzneimittel in der Indikation Asthma liefert.
E5	Verfügbare Vollpublikation: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Leitlinie verstanden.
Ausschlusskriterien	
A1	Duplikat
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien können Studien ausgeschlossen werden, die mindestens eines der Einschlusskriterien E1-E5 nicht erfüllen.	

Tabelle 3-5: Ein- und Ausschlusskriterien für HTA-Berichte

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsgebiet: Asthma
E2	Aktualität: HTA-Berichte, deren Erstellung nicht länger als 3 Jahre (ab Januar 2015) zurückliegt. Begründung: Die Informationsbeschaffung hat das Ziel, aktuelle Gesundheitsinformationen zu identifizieren, die für die Versorgung von Patienten mit Asthma relevant sind. Daher wurden in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier (⁵ IQWiG, 2017) nur HTA-Berichte der letzten 3 Jahre (ab Januar 2015) eingeschlossen.
E3	Hinweis auf zu bewertendes Arzneimittel: Relvar (FF/VI)
E4	Verweis auf relevante Primärstudie(n): Es sind Hinweise zu mindestens einer Primärstudie enthalten, welche Informationen über das zu bewertende Arzneimittel in der Indikation Asthma liefert.
E5	Verfügbare Vollpublikation: Unter Vollpublikation wird ein verfügbarer und vollständiger HTA-Bericht verstanden.

Ausschlusskriterien	
A1	Duplikat
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien können Studien ausgeschlossen werden, die mindestens eines der Einschlusskriterien E1-E5 nicht erfüllen.	

3.0.3 Informationsbeschaffung

Datenbankrecherche(n):

Für Einzelstudien und systematische Übersichten:

Mindestens eine Suche in der Datenbank Medline mit Darlegung der Suchstrategie, des Datenbankanbieters und des Datums der Recherche, der Treffer, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung der Treffer anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form für die im Volltext gesichteten Publikationen, siehe Tabelle 3-27, Darstellung einer Übersicht in Form eines Flussdiagramms (analog dem PRISMA-Statement: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>)

Für Leitlinien:

Mindestens eine Suche nach deutschen Versorgungsleitlinien (<http://www.versorgungsleitlinien.de>), bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Evidence based Guidelines (<http://ebmg.wiley.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Suchen mit Angaben des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form. (siehe Tabelle 3-28 bis Tabelle 3-31)

Für HTA-Berichte:

Mindestens eine Suche bei der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) bei DIMDI (<http://www.dimdi.de>) und Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd>) und der Cochrane Datenbank für systematische Übersichten (<http://www.thecochranelibrary.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Datenbanken mit Angabe des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form. (siehe Tabelle 3-32 bis Tabelle 3-34)

Einzelne klinische Studien, die nach dem obigen Vorgehen gefunden und als relevant erachtet wurden, sind nach dem beigefügten Bogen (Anlage 3-a) zu extrahieren und systematische Übersichten sind nach dem Bogen (Anlage 3) zu extrahieren. Alle Treffer sind gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu klassifizieren.

Die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt) sind anhand des Bewertungsbogens (Anlage 3-c) darzustellen.

Studienregister:

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

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

sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form (siehe Tabelle 3-35 bis Tabelle 3-38).

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Geben Sie dabei auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich.

Alle Suchstrategien sind in Anlage 3-e zu dokumentieren.

3.0.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Zur Kombination der Substanzen Fluticasonfuroat und Vilanterol (einschließlich Synonyme) wurde am 04.12.2017 eine Literaturrecherche in der Datenbank Medline durchgeführt.

Für diese Datenbank wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Medical Term (MeSH) als auch Freitextbegriffe. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde aufgrund der geringen Trefferzahl nicht vorgenommen.

Die detaillierte Suchstrategie ist im Anhang Anlage 3-e.1 dargestellt. Im Verzeichnis Anhang\Informationsbeschaffung\Datenbankrecherche sind die RIS-Datei und die im Volltext gesichteten Publikationen abgelegt.

3.0.3.2 Leitlinienrecherche

Zur Indikation Asthma wurde am 04.12.2017 eine Leitlinienrecherche in folgenden nationalen Leitliniendatenbanken bzw. Leitlinienanbietern durchgeführt:

- Deutsche Versorgungsleitlinien (<http://www.versorgungsleitlinien.de>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Bei der Recherche in nationalen Leitliniendatenbanken und bei Leitlinienanbietern richtet sich die anzuwendende Suchstrategie nach dem Aufbau und den Möglichkeiten der jeweiligen Internetseiten. Nur die Internetseite der AWMF ermöglicht eine Recherche mit Schlagwörtern. Deshalb wird bei dem Leitlinienanbieter „deutsche Versorgungsleitlinien“ jeweils die gesamte Liste von veröffentlichten Leitlinien zur Indikation Asthma durchgesehen.

Für die Suche nach internationalen Leitlinien konnte keine Suche in der Datenbank Evidence based Guidelines (<http://ebmg.wiley.com>) durchgeführt werden, da diese nicht mehr von Wiley betrieben wird.

Entsprechend der Anlage II zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (Stand: 28. November 2017) (⁶G-BA, 2017), wird die Suche auf weitere Datenbanken erweitert.

Zur Indikation Asthma in Kombination mit den Wirkstoffkomponenten von FF/VI wurde am 19.12.2017 eine Leitlinienrecherche in folgenden internationalen Leitliniendatenbanken bzw. Leitlinienanbietern durchgeführt:

- TRIP Database (<https://www.tripdatabase.com>)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (<https://www.guideline.gov>)
- Guidelines International Network (G-I-N) (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>)

Analog der Recherche in nationalen Leitlinien richtet sich die anzuwendende Suchstrategie in internationalen Leitliniendatenbanken nach dem Aufbau und den Möglichkeiten der jeweiligen Internetseiten. Die Internetseiten der hier berücksichtigten Leitlinienanbieter ermöglichen die Suche im Titel, Abstract und soweit vorhanden innerhalb des Volltextes. Mit dem Ziel der Eingrenzung auf relevante Leitlinien der Indikation Asthma, die in einem Zusammenhang mit der zu bewertenden Wirkstoffkombination stehen, wurde die Suchstrategie daher in internationalen Leitliniendatenbanken abweichend von der Suche in nationalen Leitlinien durchgeführt. Die Suche wurde soweit möglich auf Leitlinien eingeschränkt. Eine weitere Einschränkung wurde nicht vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang Anlage 3-e.2 dargestellt. Im Verzeichnis Anhang\Informationsbeschaffung\Leitlinien sind die RIS-Dateien und die Volltexte abgelegt.

3.0.3.3 HTA-Berichte

In folgenden Datenbanken wurden am 04.12.2017 eine Suche nach HTA-Berichten zu Fluticasonfuroat und Vilanterol (einschließlich Synonyme) durchgeführt:

- Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) bei DIMDI (<http://www.dimdi.de>)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd>)
- Cochrane Datenbank für systematische Übersichten (<http://www.thecochranelibrary.com>)

Diese Suche nutzt, soweit vorhanden, Medical Term (MeSH) als auch Freitextbegriffe zur Kombination der Substanzen Fluticasonfuroat und Vilanterol. Eine Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in

Anhang Anlage 3-e.3 dargestellt. Im Verzeichnis Anhang\Informationsbeschaffung\HTA-Berichte sind die RIS-Dateien und die Volltexte abgelegt.

3.0.3.4 Suche in Studienregistern

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche am 04.12.2017 nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in folgenden Studienregistern durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)

Die Suche erfolgte mit einer Verknüpfung der Begriffe „fluticasone furoate“ (und Synonyme) und „Vilanterol“ (und Synonyme). Es erfolgte keine weitere Einschränkung. Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang Anlage 3-e.4 dargestellt. Im Verzeichnis Anhang\Informationsbeschaffung\Studienregister sind die RIS-Dateien und die Registereinträge abgelegt.

3.0.3.5 Selektion relevanter Studien

Bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche:

Die über die Suche identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Tabelle 3-2 bzw. Tabelle 3-3 beschriebenen Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 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.

Leitlinienrecherche und HTA-Berichtrecherche:

Die über die Suche identifizierten Leitlinien und HTA-Berichte wurden anhand ihres Titels und ihres Volltextes von zwei Reviewern unabhängig voneinander und anhand der in Tabelle 3-3 bzw. Tabelle 3-4 beschriebenen Kriterien beurteilt. Ziel war es, Leitlinien bzw. HTA-Berichte zu identifizieren, die Hinweise zu Primärstudien liefern, die relevant für den Einschluss in die Nutzenbewertung sind.

Ein wesentlicher Unterschied zu den Einschlusskriterien bei RCTs bildete hier die Sicherstellung der Aktualität der Gesundheitsinformationen. Daher wurden in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier (⁵IQWiG, 2017) nur HTA-Berichte der letzten 3 Jahre (ab Januar

2015) eingeschlossen. Analog zum Vorgehen einer Leitlinienrecherche des IQWiG, die im Auftrag des G-BA durchgeführt wurde (²IQWiG, 2016), wurden nur gültige Leitlinien der letzten 5 Jahre (ab Januar 2013) eingeschlossen. Dies begründet sich auf die mit zunehmender Zeit abnehmende Aktualität der Leitlinienempfehlungen, die jedoch nach 5 Jahren noch zum Großteil gewährleistet sein dürfte (³Shekelle, et al., 2001;⁴Shojania, et al., 2007).

Leitlinien und HTA-Berichte bzw. die enthaltene(n) relevante(n) Primärstudie(n), die beide Reviewer als relevant erachteten, wurden in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Leitlinien und HTA-Berichte bzw. die enthaltene(n) relevante(n) Primärstudie(n), die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und erneuter Überprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

3.0.4 Informationssynthese und -analyse

3.0.4.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Studiendesign – HZA115150 (SLS Asthma)

In seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch schreibt der G-BA (⁷G-BA, 2017):

„Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Diese Vergleichsstudien sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Abweichungen von diesen Vorgaben sind zu begründen.“

Die Umsetzung dieser Vorgaben im Rahmen der SLS Asthma werden im Folgenden diskutiert, da diese Studie die zentrale Evidenz des Dossiers darstellt. Aus Sicht von GSK wurde diese Studie unter Bedingungen durchgeführt, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Aufgrund des besonderen Studiendesigns wurde SLS Asthma in Abstimmung mit dem NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) und der MHRA (The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) des Vereinigten Königreichs zum Nachweis der Wirksamkeit („effectiveness“) unter Alltagsbedingungen von FF/VI im Vergleich zur Standardtherapie noch vor Zulassung durchgeführt. Bereits im Rahmen der Studienplanung erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit diesen Institutionen (⁸New, et al., 2014).

Bei SLS Asthma handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III, die darauf ausgelegt war, Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI im Vergleich zur vom Arzt gewählten Standardtherapie über 12 Monate zu vergleichen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens vier Wochen vor Visite 2 eine Asthma-Dauertherapie mit ICS oder ICS/LABA und waren symptomatisch.

Geeignete Patienten gaben beim ersten Hausarztbesuch (Visite 1) ihr Einverständnis zur Studienteilnahme, anschließend wurde der Asthmakontrolltest (ACT) erhoben (Visite 2, auch in Kombination mit Visite 1 möglich).

Im Anschluss gab der Hausarzt eine Empfehlung zur weiteren Therapie ab („Pre-RAMOS-Verordnung“). Diese Verordnung diente als Grundlage für die Randomisierung (ICS-Monotherapie oder ICS/LABA-Kombinationstherapie) auf deren Basis der Patient einem der beiden Arme („FF/VI“ oder „Standardtherapie“) zugeteilt wurde. Im Falle einer Randomisierung zu „FF/VI“ erhielt der Patient FF/VI, im Falle einer Randomisierung zur „Standardtherapie“ erhielt der Patient die „Pre-RAMOS-Verordnung“ (ICS oder ICS/LABA). Die Randomisierung wurde entsprechend dem Ergebnis des ACT (≥ 20 , 16–19, oder ≤ 15) sowie der Vortherapie (ICS oder ICS/LABA) stratifiziert. Während des folgenden 12-monatigen Behandlungszeitraums konnte die Therapie in beiden Armen nach Ermessen des Arztes analog zum Vorgehen in der klinischen Praxis angepasst werden. Dies beinhaltete folgende Optionen:

- Änderung der Dosis (Erhöhung oder Reduktion) der bestehenden Medikation
- Änderung der Frequenz (Erhöhung oder Reduktion) einer bestehenden Medikation (z.B. Wechsel von Einmalgabe auf Zweimalgabe)
- Änderung der Medikationsklasse durch Hinzufügen oder Wegnahme einer Komponente (z.B. Hinzufügen eines LAMAs, Wegnahme der LABA-Komponente)
- Änderung des Präparates unter Beibehaltung der Medikamentenklasse (z. B. BEC/FOR auf FP/Salm)

Patienten, die zur Standardtherapie (Kontrollarm) randomisiert wurden, standen, ebenso wie den Patienten, die auf FF/VI (Interventionsarm) randomisiert wurden, alle zugelassenen Standardtherapien zur Verfügung. Ein Wechsel vom Kontrollarm zum Interventionsarm war gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt, da im Kontrollarm nur zugelassene Medikationen benutzt werden sollten, was für FF/VI zum Zeitpunkt der Studie noch nicht der Fall war.

Da Salford bereits über ein vernetztes, elektronisches Datensystem im Gesundheitswesen verfügt, wurde die Studie ausschließlich im Bereich um Salford in Nord-West England (Region Manchester) durchgeführt (⁹Woodcock, et al., 2015).

Die gesamte Studie umfasste 4233 Patienten. Diese wurden entweder mit ICS oder ICS/LABA vorbehandelt und anschließend zu Relvar bzw. Standardtherapie (ICS oder ICS/LABA) randomisiert. Da im Rahmen der Nutzenbewertung FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen verglichen werden soll, wurden für die Auswertung nur Patienten berücksichtigt, bei denen der Hausarzt eine ICS/LABA-Kombinationstherapie empfohlen hat (mit Vortherapie ICS oder ICS/LABA, was dem gesamten Zulassungsgebiet von FF/VI entspricht). Die entsprechende Subpopulation umfasst 2716 Patienten; davon wurden 1359 zu Relvar und 1357 zu einer anderen ICS/LABA-Kombinationstherapie randomisiert.

Die Ansiedlung dieser Studie im klinischen Alltag bringt einige Besonderheiten im Studiendesign mit sich, die im Folgenden erläutert werden:

Um die therapeutische Auswahl des Arztes zu ermöglichen und somit den klinischen Alltag abzubilden war eine Verblindung nicht vorgesehen und – auch angesichts der zahlreichen Therapieoptionen - nicht praktikabel. Das hier gewählte offene, unverblindete Studiendesign ist für diesen speziellen Studientyp angemessen und im Einklang mit entsprechenden Empfehlungen zur Durchführung solcher Studien, die in der Literatur auch als „Pragmatic trials“ oder „Effectiveness studies“ bezeichnet werden (¹⁰Zwarenstein, et al., 2008; ¹¹Ware, et al., 2011).

Mit dem hier gewählten Studiendesign ist ein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von FF/VI gegenüber allen anderen Wirkstoffkombinationen der Festbetragsgruppe bestens möglich, da im Kontrollarm der Studie alle zugelassenen ICS/LABAs abgedeckt wurden. Auf die Randomisierung zu einem spezifischen ICS/LABA wurde zugunsten einer patientenindividuell optimierten ICS/LABA-Standardtherapie im Kontrollarm bewusst verzichtet. Wie oben erwähnt konnte die Therapie im Studienverlauf in beiden Armen bei medizinischem Bedarf angepasst werden.

Klassische Phase III Studien weisen definitionsgemäß einen hohen Kontrollgrad der Versuchsbedingungen auf und schließen in der Regel ein hochgradig selektiertes Patientengut ein, das nicht das gesamte Patientenspektrum der Indikation widerspiegelt. Dies geht zu Lasten der externen Validität von „klassischen“ doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien (RCTs).

So erfüllen nur wenige Asthma-Patienten (Spannweite: 0% - 36%) die Auswahlkriterien für die bedeutenden RCTs, die die Basis der GINA-Behandlungsempfehlungen darstellen (¹²Travers, et al., 2007). Betrachtet man Patienten im Praxisalltag des Arztes, können nach Anlage typischer Ein- und Ausschlusskriterien, wie etwa Raucherstatus und Komorbiditäten, nur etwa 3% des ärztlichen Patientengutes in solche Studien eingeschlossen werden, was die Frage nach der Repräsentativität solcher Daten für den tätigen Arzt aufweist (¹³Herland, et al., 2005). Gewinnung von zusätzlicher Evidenz in repräsentativeren Patientenpopulationen ist für die Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln deshalb sinnvoll und für den ärztlichen Alltag hilfreich. SLS Asthma schließt diese relevante Evidenzlücke und stellt so eine wichtige Ergänzung der bereits vorhandenen Datenlage dar. Die Beteiligung einer repräsentativen Patientenpopulation, die den ärztlichen Alltag abbildet, wurde primär durch die angelegten Ein- und Ausschlusskriterien gewährleistet: Diese führten dazu, dass über 90% der im Screening ausgewählten Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Im Folgenden seien die wichtigsten Aspekte dargestellt, in denen sich die Kriterien der SLS Asthma deutlich von denen „klassischer“ RCTs unterscheiden: Während klassischerweise der Studieneinschluss mit einer spirometrischen Verifizierung der Asthmdiagnose verbunden ist, wurden in SLS Asthma Patienten mit hausärztlich diagnostiziertem Asthma berücksichtigt, was analog zu den Empfehlung der GINA eine für das Asthma klinische Diagnose darstellt. Darüber hinaus wurden Patienten mit Komorbiditäten und Nikotinkonsum (etwa 25% der Asthmatiker sind aktive Raucher) eingeschlossen, was ebenfalls der Versorgungsrealität entspricht. Somit konnte der Selektions-Bias im Vergleich zu einer klassischen Phase III Studie deutlich reduziert werden und eine hohe externe Validität erreicht werden (¹⁴Cazzola, et al., 2013; ¹⁵Thomson, et al., 2004).

Gerade bei chronischen Indikationen wie Asthma ist die Adhärenz, also die richtige und regelmäßige Anwendung des Inhalationsgerätes, besonders relevant und entscheidend für den Therapieerfolg. In doppelblinden Studien muss zum Vergleich unterschiedlicher Inhalationsgeräte mit der sogenannten „Double-Dummy-Technik“ gearbeitet werden, bei der jeder Patient alle untersuchten Inhalationsgeräte benutzen muss. Ein Teil der benutzten Inhalationsgeräte enthält dabei keinen Wirkstoff. Dieses Prinzip muss auch angewendet werden, wenn ein Inhalationsgerät, welches für die Einmalgabe bestimmt ist, mit einem zweimal täglich anzuwendenden Inhalationsgerät verglichen wird. Die dadurch entstehende Applikation innerhalb der Studie (mit zahlreichen Dummy-Applikationen) ist weit von den Alltagsbedingungen entfernt. Die künstlichen Double-Dummy-Studienbedingungen führen dazu, dass weder Adhärenzunterschiede aufgrund verschiedener Einnahmehäufigkeiten noch ein Transfer bezüglich der Adhärenz unter Alltagsbedingungen möglich ist. Da diese beiden Aspekte den Therapie-Effekt wesentlich beeinflussen, ist in Bezug auf diesen Aspekt die externe Validität von doppelblinden, Double-Dummy-Studien limitiert. Das offene Studiendesign der SLS Asthma-Studie weist diese Limitation nicht auf.

Um das – dem offenen Studiendesign geschuldete – Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen (¹⁶Woodcock, et al., 2017):

- Für die Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllten, folgte eine randomisierte 1:1 Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach zwei Kriterien: Baseline ACT Score des Patienten und die vom Prüfarzt vorgesehene Asthma-Erhaltungstherapie (vgl. oben „Pre-RAMOS-Verordnung“). Dadurch wurde sichergestellt, dass die Behandlungsarme balanciert hinsichtlich dieser beiden Stratifizierungskriterien waren.
- Das Statistik- und Programmierungsteam (inklusive des beteiligten Auftragsforschungsinstituts) war bezüglich der Behandlungsarme (Interventions- oder Kontrollarm) bis zum „Database Freeze“ verblindet. Das Protocol Deviation Review Meeting wurde ebenfalls verblindet (hinsichtlich der Behandlungsarme) durchgeführt. Der statistische Analyseplan wurde vor der Entblindung verabschiedet, um etwaige Verzerrungen zu vermeiden.
- Die primären statistischen Analysen erfolgten nach dem etablierten ITT-Prinzip, bei dem die Patienten in dem Behandlungsarm ausgewertet werden, zu dem sie randomisiert wurden. Dadurch wird insbesondere sichergestellt, dass der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht durch andere Faktoren verzerrt wird (¹⁷ICH, 1998).
- Alle Patienten erhielten zu Beginn der Studie ein einheitliches Training zur Anwendung aller in Frage kommenden Inhalationsgeräte. Somit wurde ebenfalls die Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme sichergestellt und eine Verzerrung vermieden.
- Um den Eingriff in den Alltag der Patienten möglichst gering zu halten, wurden die Patienten im Verlauf der Studie wie gewohnt von ihrem Hausarzt in dessen Praxis behandelt. Zudem erhielten sie ihre Medikamente in ihrer gewohnten Apotheke. Zusätzliche Studien-bedingte Arzttermine wurden (bis auf Eingangs- und Abschlussbesuch beim Arzt) durch eine telefonische Erfassung des ACT vermieden. Durch Schulung von Ärzten, Apothekern und anderem beteiligtem Personal war keine Einbeziehung „unbekannter“ Prüfarzte etc. vonnöten. Darüber hinaus ermöglichte die bereits vorhandene elektronische Vernetzung der einzelnen Einrichtungen den Austausch von Informationen ohne zusätzliche Beteiligung der Patienten.
- Die Erhebung der primären Zielgröße (ACT) erfolgte direkt beim Patienten – ohne Beeinflussung durch das Studienpersonal. So wurde beim telefonischen Ausfüllen des ACT-Fragebogens die Fragen vom Studienpersonal lediglich vorgelesen und die Antworten des Patienten eingetragen. Es erfolgte keine weitere Unterstützung bei der Interpretation der Fragen durch das Studienpersonal. Ebenso erfolgte keine Hilfestellung bei der Beantwortung der Fragen.

Bei der Beurteilung, ob sich aus einer offenen Studie eine therapeutische Verbesserung ableiten lässt, ist auch die Größe der beobachteten Effekte ein wichtiges Entscheidungskriterium

(⁵IQWiG, 2017). Hier zeigt sich, dass der Effekt beim patientenrelevanten und primären Studienendpunkt ACT sehr deutlich ist: In der Gesamt-Studie stehen einem Responderanteil von 56% im Kontrollarm 71% im Interventionsarm gegenüber, dies entspricht einem Odds Ratio von 2,00 (95% Konfidenzintervall: 1,70–2,34). Der beobachtete Effekt ist statistisch signifikant, $p < 0,0001$ (¹⁶Woodcock, et al., 2017). Ebenfalls zeigte sich, dass diese Effektgröße konsistent im Studienverlauf und auch in der für diese Nutzenbewertung relevanten Subpopulation beobachtet wurde (¹⁶Woodcock, et al., 2017). Weitere Analysen zum ACT, die in diesem Dossier dargestellt werden, bestätigen diese Effektgrößen, ebenso wie Analysen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (AQLQ(S)).

Zusammenfassend schätzt GSK das Verzerrungspotenzial dieser Studie als moderat ein. Einerseits kann die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sind. Andererseits war eine Nicht-Verblindung nötig, um eine Studie, die möglichst nah die Alltagsbedingungen widerspiegelt, durchführen zu können. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie irgend möglich zu halten. Die SLS Asthma-Studie wurde – wie oben beschrieben – an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind.

Studiendesign – HZA116492 (Fregate)

Obwohl es sich bei der sogenannten Fregate Studie ebenfalls um ein offenes Studiendesign handelt, ist das Gesamtdesign der Studie deutlich restriktiver und artifizieller als dies bei SLS Asthma der Fall ist. Dies betrifft vor allen Dingen die Möglichkeiten Therapievelfalt, -modifikationen und Nähe zum klinischen Alltag.

Die Studie wurde in Frankreich und Deutschland über eine Dauer von 24 Wochen durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des ACT-Wertes in Woche 12 im Vergleich zur Baseline festgelegt.

Die Studie umfasst Patienten mit unkontrolliertem Asthma (ACT-Wert zwischen 15 und 20) unter Vorbehandlung mit ICS-Monotherapie und wurde in Studienzentren der Primär- bzw. Sekundärversorgung durchgeführt. Nach spirometrischer Verifizierung der Asthmdiagnose wurden die Patienten zu einem der beiden Studienarme (FF/VI oder ICS/LABA-Standardtherapie) randomisiert. Als Standardtherapie im Kontrollarm konnte der behandelnde Studienarzt zwischen FP/Salm und BUD/FOR wählen. Eine Therapieanpassung war nur in Form von Dosissteigerung möglich.

Die Unterschiede, die sich trotz des alltagsnahen Settings zwischen den beiden Studien zeigen, sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 3-6: Unterschiede der Studiendesigns SLS Asthma und Fregate

	HZA115150 (SLS Asthma)	HZA116492 (Fregate)
Patientenzahl (randomisiert)	>4000	423
Setting	Primärversorgung (keine Studienerfahrung)	Primär-/Sekundärversorgung
Dauer und Visits	12 Monate, Arztbesuche nur nach Bedarf sowie zu Beginn und Abschluss der Studie, telefonischer Kontakt zur Erhebung von ACT und UEs nach 3,6,9 Monaten	24 Wochen, Arztbesuche zu Studienbeginn, sowie nach 12 und 24 Wochen. Telefonischer Kontakt nach 6 und 18 Wochen zur Erhebung von ACT und UEs
Population	Asthmapatienten mit inhalativer Dauertherapie (ICS oder ICS/LABA)	Asthmapatienten mit ICS-Monotherapie unter Ausschluss von Patienten mit ACT <15, Rauchern und Patienten mit >3 Exazerbationen/Jahr
Behandlungsoptionen	FF/VI oder Standardtherapie (ICS oder ICS/LABA) mit freier Therapieanpassung durch den Arzt (Ausnahme: kein Wechsel von Standardtherapie auf FF/VI) Verteilung über gewohnte Apotheke	FF/VI oder Standardtherapie (FP/Salm und BUD/FOR) Anpassung nur in Form von Dosissteigerung möglich Abgabe im Studienzentrum
Adhärenz	Keine aktive Überwachung Keine Überprüfung der korrekten Anwendung	Aktive Überwachung via Dosiszähler Überprüfung der korrekten Anwendung zu Studienbeginn und nach 12 und 24 Wochen
Primärer Endpunkt	ACT \geq 20 oder Verbesserung um 3 Punkte zur Baseline nach 24 Wochen	ACT \geq 20 oder Verbesserung um 3 Einheiten zur Baseline nach 12 Wochen
Spirometrie	Nicht untersucht	Messung zu Beginn sowie in Woche 12 und 24

Sowohl in SLS Asthma als auch in Fregate war die Erfassung von UEs und UAWs, soweit sie nicht über die gewöhnliche Schwere hinausgingen, nicht vorgesehen um eine möglichst alltagsnahe Patientenerfahrung zu ermöglichen. Dies gilt insbesondere für SLS Asthma; Fregate weist zwar ein deutlich restriktiveres Studiendesign auf, ist jedoch auch näher am Alltag orientiert als traditionelle RCTs. Patienten retrospektiv (d.h. nach 12 Wochen in Fregate sowie 52 Wochen in SLS Asthma) zu möglichen Ereignissen zu befragen, würde das Erinnerungsvermögen übersteigen und fehlende oder inkomplette Informationen generieren. Aus diesem Grund wurde die Erfassung auf schwere UEs und UAWs beschränkt. Ausführliche Informationen hierzu finden sich in Abschnitt 3.0.4.2.

Studiendesign – HZA113091 und 201378

Bei den pivotalen Studien HZA113091 und 201378 handelt es sich um randomisiert-kontrolliert, doppelblinde Studien, bei denen FF/VI mit anderen ICS/LABA Fixkombinationen verglichen wurde.

HZA113091 schloss 806 Patienten ein, die auf FF/VI 100/25 mcg oder FP/Salm 250/50 mcg randomisiert wurden. Geeignete Patienten waren unter Vortherapie mit mittelhoch-dosiertem ICS unkontrolliert und wiesen eine Reversibilität des FEV₁ von mindestens 12% bzw. 200 ml auf. Der maximale abendliche FEV₁ musste zwischen 40% und 85% liegen. Die Dauer der Studie betrug 24 Wochen, primärer Endpunkt war „weighted-mean-FEV₁ über 24 Stunden“.

HZA 201378 umfasste 1522 Patienten, die auf FF/VI 100/25 mcg oder FP/Salm 250/50 mcg in einem Doppel-Dummy-Design randomisiert wurden. Einschlusskriterien umfassten ein unter ICS/LABA-Therapie kontrolliertes Asthma, sowie eine Reversibilität des FEV₁ von mindestens 150 ml; das FEV₁ musste über 80% des Normwerts betragen. Studiendauer waren 24 Wochen, als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des abendlichen Trough-FEV₁ am Studienende im Vergleich zum Ausgangswert gewählt.

Die detaillierte Beschreibung des Designs und der Methodik der Studien HZA113091 und 20131781 erfolgt in Anlage 3-a.

3.0.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Auswertungsstrategie – SLS Asthma

Randomisierte Behandlung: Die ITT-Population bildet die Population für die Primäranalyse aller patientenrelevanter Endpunkte. Sie umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer die mindestens eine Verschreibung der Studienmedikation erhalten haben. Alle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurden zuerst nach dem Behandlungsarm ausgewertet, zu dem der Studienteilnehmer zu Beginn randomisiert wurde (ITT-Prinzip). Das bedeutet, dass Modifikationen in der Behandlung hier nicht berücksichtigt wurden. In dieser Art der Analyse wurde dementsprechend ein Studienteilnehmer, der dem FF/VI-Behandlungsarm zugeteilt wurde, aber im Moment eines UE möglicherweise kein FF/VI enthalten hat, trotzdem im FF/VI-Behandlungsarm ausgewertet.

Exponierte Behandlung: Es wurden weitere unterstützende Analysen durchgeführt, in denen Teilnehmer mit SUEs von besonderem Interesse dem Behandlungsarm zugeteilt wurden, in dem sie sich im Moment des UEs befanden (unabhängig davon ob es sich um FF/VI, ICS/LABA oder ICS handelt). Die einzige Ausnahme bildet die Auswertung von Pneumonien. Da sich Pneumonien in der Regel sukzessive entwickeln, ist die aktuelle Medikation nicht notwendigerweise ausschlaggebend. Daher wurden Pneumonien der Therapie zugeordnet, welcher der jeweilige betroffene Patient die meiste Zeit der vorangehenden 28 Tage vor dem Ereignis exponiert war.

Auswertungsstrategie – andere Studien

Bei den anderen drei eingeschlossenen Studien fanden neben der klassischen ITT-Auswertestrategie keine weiteren Auswertestrategien Anwendung.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Patientencharakteristika im Dossier dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- Rasse
- Dauer der Asthmaerkrankung
- Anzahl der Asthma-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Baseline
- ACT zu Baseline
- Vortherapie zu Baseline
- Raucherstatus

Die Ergebnisse zu den Patientencharakteristika sind in Anhang 4.1, Tabelle 4-2 dargestellt.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 3-7: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Details
Mortalität	
Tödliche unerwünschte Ereignisse	Häufigkeit
Morbidität	
Schwere Asthma-Exazerbation	Häufigkeiten (Jährliche Rate und Zeit bis zur ersten Exazerbation)
Notfallmedikation	Anzahl der abgegebenen Salbutamol-Inhalatoren
Modifizierung der Anfangstherapie	Zeit bis zum Abbruch oder der Modifizierung der Anfangstherapie
ACT	Responderrate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
AQLQ(S)	Responderrate
EQ-5D-3L VAS	Veränderung zu Baseline
Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeiten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	Häufigkeiten
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Häufigkeiten
Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen	Häufigkeiten
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Häufigkeiten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Häufigkeiten
Pneumonie	Häufigkeiten (Anteil – tödlich und nicht tödlich, Zeit bis zur ersten Pneumonie)
Hospitalisierung	Häufigkeiten

Mortalität

Durch die moderne Asthmatherapie und insbesondere die Einführung inhalativer Steroide wurde durch die resultierende Verhinderung fataler Asthma-Exazerbationen die Asthma-bedingte Mortalität gesenkt (¹⁸GINA, 2017). Nichtsdestotrotz bleibt Mortalität ein patientenrelevanter Endpunkt – nicht nur in Anbetracht von ca. 346.000 Todesfällen jährlich weltweit (¹⁸GINA, 2017).

Morbidität

Schwere Asthma-Exazerbation

Gemäß GINA/S2k-Leitlinie Deutschland ist eine Exazerbation definiert als „Episode mit akut zunehmender Dyspnoe, Husten und Pfeifen über der Brust, die sich meist durch einen Abfall der Peak flow- und FEV₁-Werte vor dem Eintritt des Asthmaanfalls ankündigt“ (¹⁸GINA, 2017;¹⁹Buhl, et al., 2017). Speziell für Substanzen, die in den Asthma-typischen Entzündungsprozess eingreifen, stellen Exazerbationen einen hochrelevanten Endpunkt dar, was sowohl unter klinischer als auch patientenrelevanter Perspektive zu betrachten ist. So ist die Senkung der Exazerbationsprävalenz ein wichtiger Bestandteil für das Erreichen der Asthmakontrolle und zudem relevant für das zukünftige Risiko einer Verschlechterung der Erkrankung. Risikofaktoren für zukünftige Exazerbationen sind unzureichende Symptomkontrolle, schlechte Inhalationstechnik, hoher Gebrauch an Bedarfsmedikation, Bluteosinophilie, Atemwegsobstruktion und Exazerbationen im Vorjahr (¹⁸GINA, 2017;²⁰EMA, 2013). Die Bedeutung eines so einschneidenden Ereignisses für den Patienten, das häufig mit Hospitalisierung und konsekutiver Therapieeskalation einhergeht, ist unbestritten.

Für die Beurteilung von Exazerbationen wird der Prozentsatz der Patienten mit Exazerbationen, Exazerbationsraten berechnet auf ein Jahr und die Zeit bis zu einer Exazerbation als sinnvoll und klinisch relevant angesehen.

Notfallmedikation

Die Gabe von kurz und rasch wirksamen, bronchienerweiternden inhalativen Medikamenten (Notfallmedikation) ist ein wesentlicher Bestandteil der Asthmatherapie in allen Schweregraden der Erkrankung. Die Notwendigkeit des Einsatzes von Notfallmedikation gilt als Maß für die Verschlechterung der Asthmakontrolle. Dies wird auch in sämtlichen Instrumenten zur Erhebung der Asthmakontrolle deutlich: Sowohl in den GINA-Empfehlungen als auch in der aktuellen S2k-Leitlinie oder dem Asthmakontrolltest wird der Einsatz von Notfallmedikation abgefragt und für die Einschätzung der Asthmakontrolle herangezogen. Die Notfallmedikation wird nach Unterweisung des behandelnden Arztes vom Patienten selbstständig eingenommen sobald dieser Luftnot verspürt und ist somit ein Maß für die vom Patienten wahrgenommene Krankheitsschwere und Symptomatik. Ziel der anti-asthmatischen Dauertherapie sollte es sein, den Bedarf an Notfallmedikation auf ein Minimum zu reduzieren oder ganz zu vermeiden.

Wie oben dargestellt, ist der Bedarf an Notfallmedikation daher Bestandteil der Ermittlung der Asthmakontrolle. Zudem finden sich die tägliche Symptomatik und auch nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma im Fragenkatalog zur Ermittlung der Asthmakontrolle (¹⁸GINA, 2017). Der Mehrbedarf an Notfallmedikation ist also ein anerkannter klinischer Endpunkt, der auf fehlende oder nur teilweise vorhandene Asthmakontrolle hinweist – was wiederum mit Häufigkeit und Schwere der Symptome

gleichzusetzen ist. Zur Erhebung des Bedarfs sollten sowohl die Frequenz der Anwendungen, als auch der Zeitpunkt der Einnahme (tagsüber bzw. nachts), entsprechend dem Auftreten der Symptome, dokumentiert werden. Besonders nächtliches Erwachen spiegelt die Schwere der Symptomatik wider, wird von Patienten als bedrohliche Situation wahrgenommen und daher als direkt patientenrelevant angesehen (¹⁸GINA, 2017;²¹BÄK, et al., 2013;²²EMA, 2015). Eine Reduktion des Bedarfs an Notfallmedikation wurde vom IQWiG bereits in früheren Verfahren zu Asthma bronchiale als patientenrelevant anerkannt (²³IQWiG, 2008).

Asthma Control Test (ACT)

Asthma ist durch respiratorische Symptome in variabler Intensität und Häufigkeit gekennzeichnet, hierzu zählen Brustenge, Luftnot, Giemen oder Husten (¹⁹Buhl, et al., 2017). Dieses Beschwerdebild ist häufig mit einer Einschränkung von Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens vergesellschaftet (¹⁸GINA, 2017;²¹BÄK, et al., 2013;²⁴IQWiG, 2007). Das Erreichen einer guten Symptomkontrolle ist daher neben der Minimierung des Risikos für zukünftige Exazerbationen und Nebenwirkungen oberstes langfristiges Ziel der Behandlung des Asthmas (¹⁸GINA, 2017). Asthma-Symptome sind daher als direkt patientenrelevant einzustufen, was in früheren Bewertungen des IQWiG zur Indikation Asthma bestätigt wurde (²⁴IQWiG, 2007). Hierbei sollten sowohl die Symptome am Tag als auch in der Nacht erfasst werden. Der Asthmakontrolltest (bestehend aus 5 Fragen zu täglicher/nächtlicher Symptomatik, subjektiver Einschätzung der Asthmakontrolle, Notfallmedikation und Aktivitätseinschränkung) als validiertes, einfaches Instrument zur Bewertung der Asthmakontrolle (welche analog zur Symptomatik zu bewerten ist) ist somit zur Erfassung der Symptomlast des Patienten geeignet – was auch darin deutlich wird, dass die Verwendung des ACT sowohl in GINA also auch in der deutschen S2k-Leitlinie empfohlen wird. Pro Frage kann eine Maximalpunktzahl von 5 erreicht werden – die Auswertung erfolgt anhand der Gesamtpunktzahl: 20-25 Punkte entsprechen guter, 16-19 Punkte grenzwertiger und weniger als 15 Punkte unzureichender Asthmakontrolle. Ab einer Veränderung des Gesamtwerts um 3 Punkte ist ein klinisch relevanter Unterschied (MCID) gegeben (²⁵Schatz, et al., 2009).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S))

Zur Erfassung der subjektiven Aspekte der Lebensqualität, die direkt mit der Erkrankung eines Patienten assoziiert sind, wurde das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand eines mehrdimensionalen Konstrukts zur Abbildung des physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens sowie der Funktionsfähigkeit im Alltag aus Sicht des Patienten erfasst (²⁶Koller, et al., 2009). Diese Erfassung soll laut den methodischen Anforderungen des G-BA durch validierte Instrumente erfolgen, die neben der bloßen Erfassung auch die Definition klinisch relevanter Unterschiede ermöglichen (²⁷G-BA, 2013). Der AQLQ(S) stellt einen solchen validierten Fragebogen

dar und ermöglicht so die Ermittlung der Asthma-bezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 32 Fragen, welche 4 Domänen zugeordnet werden (jeweils in Bezug auf Asthma: Aktivitätseinschränkung, Symptomatik, emotionale Verfassung, Einfluss von Umweltfaktoren). Für die Antworten wird eine 7-Punkte Skala verwendet (1: sehr große Beeinträchtigung/Belastung bis 7: keine Einschränkung/Belastung). Zur Auswertung wird für jede Domäne ein mittlerer Score über alle Fragen gebildet, der Gesamtscore wiederum wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet (²⁸Juniper, et al., 1999). Bei einer Verbesserung von 0,5 Punkten im Gesamtscore ist von einer klinischen Verbesserung (MCID) auszugehen (²⁹Juniper, et al., 1994).

European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L VAS)

Endpunkte, die aufgrund Ihrer Subjektivität nur vom Patient beurteilt werden können, werden als sogenannte Patient-reported Outcomes (PROs) bezeichnet. Der EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der selbigen und dient der Beurteilung des Gesundheitszustandes von Patienten unabhängig von der Art der zu Grunde liegenden Erkrankung. Das vollständige Instrument besteht aus einem Fragebogen und der dazugehörigen visuellen Analogskala (EQ-5D-3L VAS). Der Fragebogen ermöglicht eine Bewertung hinsichtlich folgender Dimensionen: Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Ängste/Niedergeschlagenheit. Die visuelle Analogskala (VAS) dient der gesamtheitlichen Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; es handelt sich hierbei um eine vertikale Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei ein hoher Wert eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigt. Der EQ-5D findet im Rahmen von deutschen und internationalen Nutzenbewertungen (z.B. auch durch das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) regelhaft Verwendung.

Nebenwirkungen

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Zu unterscheiden sind dabei a) unerwünschte Ereignisse an sich, während b) die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zusätzlich separat dargestellt werden. Die folgenden Sicherheitsendpunkte werden im Rahmen des Dossiers, soweit vorhanden, dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

- Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Pneumonie (Anteil)
- Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)
- Hospitalisierung

Da SLS Asthma unter Alltagsbedingungen durchgeführt wurde, wurde ein Studiendesign gewählt, das nur minimale Interventionen erfordert, um den Eingriff in das Leben der Patienten so gering wie möglich zu halten. Dies beinhaltete auch eine deutlich geringere Besuchsfrequenz beim Studienarzt (entsprechend dem Hausarzt) als in klassischen randomisiert kontrollierten Studien – nämlich nur am Anfang und Ende der Studie (sowie am Bedarf des Patienten orientiert). Da nach einer Studiendauer von 52 Wochen nicht mehr von einer verlässlichen Erinnerung an unerwünschte Ereignisse (UEs) ausgegangen werden kann, wurde auf eine Erhebung selbiger verzichtet. Da schwerwiegende Ereignisse meist akut zu einem ärztlichen Kontakt (wie z.B. Krankenhausaufenthalt) führen, konnten diese zuverlässig erfasst werden. Darüber hinaus wurden v.a. im Zusammenhang mit Therapieumstellungen auch nicht-schwerwiegende Ereignisse berichtet. Dies betraf aufgrund der Asymmetrie des Studiendesigns in erster Linie Patienten, die auf FF/VI randomisiert wurden. In praxi wurden solche Meldungen erfasst, wenn ein Patient kurz nach Umstellung auf ein neues Medikament beispielsweise über Kopfschmerzen klagte und vom behandelnden Arzt wieder auf seine vorige Medikation umgestellt wurde, da er einen Zusammenhang zwischen dem Symptom „Kopfschmerz“ und der vorangegangenen Medikationsänderung sah.

Da das Sicherheitsprofil von FF/VI bereits vor Studienbeginn weitgehend bekannt war (³⁰Busse, et al., 2016) und die eben erwähnten Besonderheiten des Studiendesigns berücksichtigt werden sollten, wurde in SLS Asthma der Fokus auf relevante Safety-Signale (=UAWs, SUEs) gelegt. Dies wurde so auch mit der Zulassungsbehörde diskutiert und gemeinsam entschieden (³¹Collier, et al., 2017).

Weitere Einzelheiten zur konkreten Operationalisierung der Endpunkte in den einzelnen Studien werden bei der Darstellung der Ergebnisse (Anhang 4.1) dargestellt.

3.0.4.3 Meta-Analysen

Da sich die im Dossier untersuchten Studien in grundlegenden Aspekten unterscheiden, ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll, was im Folgenden erläutert werden soll. Die vier dargestellten Studien lassen sich in zwei „klassische“, doppelblinde randomisierte kontrollierte sowie zwei offene randomisiert-kontrollierte Studien mit starkem Praxisbezug untergliedern, wobei sich innerhalb dieser Gruppen weitere Unterschiede darstellen lassen.

Eine Vergleichbarkeit zwischen klassischen und offenen, praxisnahen Studien ist alleine aufgrund der Unterschiede hinsichtlich der Verblindung nicht gegeben.

Bei Betrachtung der beiden „klassischen“ pivotalen Studien (HZA113091 und 201378), in denen jeweils der direkte Vergleich von Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) mit Fluticasonpropionat/Salmeterol (FP/Salm) durchgeführt wird, finden sich entscheidende Unterschiede, die eine sinnvolle Zusammenfassung der Studien in Form einer Metaanalyse ausschließen.

Die beiden Studien unterscheiden sich in der jeweils untersuchten Patientengruppe:

In die Studie 201378 (³²Bernstein, et al., 2017) wurden Patienten mit deutlich geringerer Einschränkung der Lungenfunktion eingeschlossen (mittl. FEV₁ vor Dosisgabe 2,827 L; mittl. FEV₁ (% vom Soll 90,24) als in die Studie HZA113091 (³³Woodcock, et al., 2013) (mittl. FEV₁ vor Dosisgabe 2,03 L; mittl. FEV₁ (% vom Soll 68,4)). Diese ausgeprägten Unterschiede machen einen sinnvollen Vergleich nicht möglich.

Stellt man die verbleibenden Studien, SLS Asthma und Fregate gegenüber, zeigen sich hier deutliche Unterschiede. Verbindendes Element ist das praxisnahe Design beider Studien, das jedoch in unterschiedlichem Ausmaß umgesetzt wird: In der SLS Asthma verfügt der behandelnde Arzt über vollständige Therapiefreiheit, wohingegen in der Fregate Study nur die Auswahl zwischen 3 Präparaten (FF/VI, FP/Salm, BUD/FOR) möglich ist. Darüber hinaus ist eine freie Anpassung der Therapie nur im Rahmen von SLS Asthma vorgesehen (einzige Ausnahme ist hier der Wechsel von Standardtherapie auf FF/VI, der im Studienprotokoll ausgeschlossen wird). Neben der Studiendauer (Fregate 24 Wochen vs. SLS Asthma 52 Wochen) unterscheidet sich auch das Procedere in Anbetracht der Studienvisiten: die Teilnehmer der Fregate Studie haben feste Termine, an denen die entsprechenden Untersuchungen beim Arzt durchgeführt werden. In SLS Asthma ist die Frequenz der Arztbesuche (mit Ausnahme von Studienbeginn und -abschluss) allein vom Bedarf des Patienten abhängig (die Erfassung des ACT erfolgt ggf. telefonisch).

In Anbetracht oben genannter Aspekte lässt sich konstatieren, dass wegen der fehlenden Vergleichbarkeit auf die Durchführung einer Metaanalyse der vier betrachteten Studien verzichtet wurde.

3.0.4.4 Sensitivitätsanalysen

Im folgenden Abschnitt werden die vom G-BA geforderten Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Therapieanpassungen innerhalb der SLS Asthma beschrieben.

In der Studie HZA115150 (SLS Asthma) waren zu jedem Zeitpunkt Therapieanpassungen nach Maßgabe des Arztes möglich und gemäß Studienprotokoll explizit erlaubt. Dadurch konnten die Therapien im Interventions- und im Kontrollarm fortlaufend optimiert werden, zudem wurde auf diese Weise sichergestellt, dass die Studie unter Alltagsbedingungen stattfindet. Zur Möglichkeit der Therapieanpassung während der Studie äußert sich der G-BA in seiner Niederschrift wie folgt (⁷G-BA, 2017):

„Es ist in der Studie möglich die Therapien sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm im Ermessen des Arztes anzupassen. Dies wird als geeignetes Vorgehen erachtet um die Patienten adäquat zu behandeln. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird empfohlen, relevante Therapieanpassungen während der Studie zu dokumentieren und diese entsprechend im Dossier deskriptiv darzustellen. Grundsätzlich sollte im Dossier eine detaillierte Operationalisierung hinsichtlich einer „Therapieanpassung“ erfolgen.

Therapieanpassungen nach Maßgabe des Arztes können die Effekte sowohl im Interventions- wie auch im Kontrollarm verzerren. Daher sollten neben der primären Intention-to-treat (ITT)-Analyse (Primäranalyse) auch weitere geeignete Analysen zum Nachweis einer möglichen therapeutischen Verbesserung der Wirkstoffkombination Fluticason/Vilanterol ggü. den weiteren Wirkstoffkombinationen aus der Festbetragsgruppe durchgeführt werden. Diesbezüglich sollten im Dossier insbesondere sowohl die Patientenpopulationen analysiert werden, die im Laufe der Studie keine Therapieanpassung erhielten ("Per Protocol"), als auch die Patientenpopulationen, welche diese bekamen. Aus Sicht des G-BA wird ein Wechsel von einem ICS/LABA (im Kontrollarm) zu einem anderen ICS/LABA (außer zu Fluticason/Vilanterol) bei gleichbleibender Therapie im vorliegenden Fall nicht als relevante Therapieanpassung angesehen. Therapieanpassungen insbesondere hinsichtlich eines Wechsels vom Interventionsarm zum Kontrollarm bzw. vice versa, sowie ein genereller Wechsel zu einer anderen Medikationsklasse als ICS/LABA und auch etwaige Dosisanpassungen, wird jedoch als relevant erachtet. Hierzu sollten geeignete Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, um den möglichen Einfluss relevanter Therapieanpassungen auf die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte einschätzen bzw. die Robustheit der Ergebnisse aus der Primäranalyse (ITT-Population) prüfen zu können.

Eine konkrete Empfehlung hinsichtlich der Methodik zur Auswertung der erhobenen Daten (Primäranalyse, Sensitivitätsanalysen) kann vorab nicht gegeben werden. Dies liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers. Die Bewertung dessen ist Teil der Dossierbewertung.“

Folgende Therapieanpassungen waren während der SLS Asthma sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm – im Einklang mit dem Zulassungsstatus der entsprechenden Medikationen – möglich:

- a. Änderung der Dosis (Erhöhung oder Reduktion) der bestehenden Medikation
- b. Änderung der Frequenz (Erhöhung oder Reduktion) der bestehenden Medikation (z.B. Wechsel von Einmalgabe auf Zweimalgabe)
- c. Änderung der Medikationsklasse durch Hinzufügen oder Wegnahme einer Komponente (z.B. Hinzufügen eines LAMAs, Wegnahme der LABA-Komponente)
- d. Änderung des Arzneimittels (z.B. Wechsel von einem zugelassenen ICS/LABA zu einem anderen zugelassenen ICS/LABA)

- e. Wechsel vom Interventionsarm in den Kontrollarm. Ein Wechsel vom Kontrollarm zum Interventionsarm war gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt, da im Kontrollarm nur zugelassene Medikationen benutzt werden sollten, was für FF/VI zum Zeitpunkt der Studie noch nicht der Fall war.

Operationalisierung von „Relevanten Therapieanpassungen“

Um die G-BA-Vorgaben hinsichtlich der für ihn relevanten Therapieanpassungen umzusetzen, wurden die Patienten in die beiden Subgruppen „Relevante Therapieanpassungen“ und „Keine relevante Therapieanpassung“ gemäß folgender Definition aufgeteilt:

Tabelle 3-8: Definition der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“

Relevante Therapieanpassung			
Ja		Nein	
Randomisiert zu ICS/LABA-Standardtherapie; mind. eine der folgenden Anpassungen	Randomisiert zu FF/VI; mind. eine der folgenden Anpassungen	Randomisiert zu ICS/LABA-Standardtherapie;	Randomisiert zu FF/VI
Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie Wechsel zu FF/VI Änderung der ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung von GINA zur Einstufung der ICS Dosierung verschiedener Medikamente)	Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie Wechsel zu einem anderen ICS/LABA Änderung der ICS-Gesamt-Tagesdosis (z.B. von FF/VI 100/25 mcg zu FF/VI 200/25 mcg od. vice versa)	Aufrechterhaltung der gleichen Medikation ohne relevante Therapieanpassung für die gesamte Studiendauer Aufrechterhaltung der ICS/LABA-Standardtherapie (ausgenommen FF/VI) für die gesamte Studiendauer, Therapieanpassungen hatten keinen Einfluss auf die ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung von GINA zur Einstufung der ICS Dosierung verschiedener Medikamente)	Aufrechterhaltung der initialen FF/VI-Dosis für die gesamte Studiendauer

Alle betrachteten Therapieanpassungen sind unabhängig von Zeitpunkt und Anzahl der Anpassungen. So wurden alle Patienten mit mindestens einer der o.g. relevanten Therapieanpassung zu einem beliebigen Zeitpunkt der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ zugeordnet; dabei wurde primär nur die erste relevante Therapieanpassung berücksichtigt. Es wurden darüber hinaus auch mehrfache relevante Therapieanpassungen pro Patient berücksichtigt.

Für die Auswertung der relevanten Therapieanpassungen werden die folgenden Hierarchien und Kategorien definiert und verwendet:

Tabelle 3-9: Hierarchien und Kategorien bei relevanten Therapieanpassungen

Hierarchie für die Kategorisierung von Therapieanpassungen	Kategorien für die Übersicht	Mögliche Therapieanpassungen, die in diese Kategorie fallen
1. Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie	Eskalation der Therapie -Klasse (Hinzufügen einer Komponente)	ICS -> ICS/LABA ICS -> FF/VI Keine Behandlung -> ICS Keine Behandlung -> ICS/LABA Keine Behandlung -> FF/VI
	Deeskalation der Therapie -Klasse (Wegnahme einer Komponente)	ICS/LABA -> ICS FF/VI -> ICS ICS -> Keine Behandlung ICS/LABA -> Keine Behandlung FF/VI -> Keine Behandlung
2. FF/VI -> ICS/LABA oder ICS/LABA -> FF/VI	FF/VI -> ICS/LABA	FF/VI -> ICS/LABA (unabhängig von einer Anpassung der Gesamt-Tagesdosis)
	ICS/LABA -> FF/VI	ICS/LABA -> FF/VI (unabhängig von einer Anpassung der Gesamt-Tagesdosis)
3. Änderung der Gesamt-Tagesdosis	Eskalation der Therapie: Erhöhung der ICS-Gesamt-Tagesdosis	ICS/LABA -> ICS/LABA; Erhöhung der ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung von GINA zur Einstufung der ICS Dosierung verschiedener Medikamente) ICS -> ICS; Erhöhung der ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung von GINA zur Einstufung der ICS Dosierung verschiedener Medikamente)
	Deeskalation der Therapie: Reduktion der ICS-Gesamt-Tagesdosis	ICS/LABA -> ICS/LABA; Reduktion der ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung von GINA zur Einstufung der ICS Dosierung verschiedener Medikamente) ICS -> ICS; Reduktion der ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung von GINA zur Einstufung der ICS Dosierung verschiedener Medikamente)
	Eskalation von FF/VI 100/25 zu 200/25	Eskalation von FF/VI 100/25 zu 200/25
	Deeskalation von FF/VI 200/25 zu 100/25	Deeskalation von FF/VI 200/25 zu 100/25

Im Rahmen der Definition von „relevanten Therapieanpassungen“ wurde auch der Aspekt der Dosisanpassungen berücksichtigt. Änderungen der ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung der in GINA verwendeten Übersicht zur Dosisäquivalenz der verschiedenen ICS (s.u.)) wurden dabei als relevante Therapieanpassung betrachtet, wenn dadurch ein Wechsel in der Tagesdosis-kategorie („niedrig“, „mittel“, „hoch“) erfolgte (¹⁸GINA, 2017).

Tabelle 3-10: Äquivalente ICS-Tagesdosen nach GINA

Erwachsene und Kinder (12 Jahren und älter)			
Wirkstoff	Tagesdosis (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasondipropionat (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasondipropionat (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonid (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonid (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasonfuroat (DPI)	100	NA	200
Fluticasonpropionat (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasonpropionat (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasonfuroat	110-220	>220-440	>440
Triamcinolonacetonid	400-1000	>1000-2000	>2000

Quelle: modifiziert nach GINA (¹⁸GINA, 2017)

Diese Einteilung wurde für alle Dosierungen der 22 angewendeten Asthma-Medikamente vorgenommen. Dosisanpassungen und Wechsel von einem Medikament zu einem anderen galten demnach nur dann als relevante Therapieanpassungen, wenn dadurch eine Änderung der Äquivalenzklasse stattfand. Blieb der Patient hingegen bei einem Wechsel innerhalb derselben Äquivalenzklasse, so wurde dies nicht als relevante Therapieanpassung gewertet.

Weitere Einzelheiten zu allen in der Studie beobachteten Asthma-Medikationen und Dosierungen, sowie den verwendeten Tagesdosiskategorien finden sich in einem separaten Report (³⁴GSK, 2017).

Methodische Limitationen der Sensitivitätsanalyse

Bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurde post-hoc eine neue Subgruppe auf Basis von Beobachtungen nach der Randomisierung definiert. Dieses Vorgehen wird von der international etablierten Guideline ICH-E9 („Statistical principles of clinical trials“) nicht empfohlen (¹⁷ICH, 1998). Dort heißt es explizit im Abschnitt 5.7: „*It is not advisable to adjust the main analyses for covariates measured after randomisation because they may be affected by the treatments.*“ Auch im IQWiG-Methodenpapier 5.0 heißt es dazu im Kapitel 9.3.10 (⁵IQWiG, 2017): „Subgruppenanalysen zu Merkmalen, die nicht vor der Randomisierung, sondern im Studienverlauf erhoben wurden (z.B. Patientinnen und Patienten mit vs. ohne Herzinfarkt unter der untersuchten Therapie), sind grundsätzlich nicht verlässlich.“ GSK schließt sich diesen Bedenken an, da durch das gewählte Vorgehen nicht sichergestellt werden kann, dass der Vergleich der Behandlungsarme innerhalb der post-hoc definierten Subgruppen durch weitere Faktoren verzerrt werden könnte.

Anteil der relevanten Therapieanpassungen (RTA)

Mindestens eine der oben aufgeführten relevanten Therapieanpassungen ist bei 11% der Patienten im Kontrollarm aufgetreten. Im Interventionsarm beträgt der entsprechende Anteil der Patienten 24% (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.35).

Tabelle 3-11: Anzahl relevanter Therapieanpassungen

Randomisierung	Relevante Therapieanpassung	Keine relevante Therapieanpassung	Gesamt N (%)
FF/VI	320 (24%)	1039 (76%)	1359 (100%)
ICS/LABA	154 (11%)	1203 (89%)	1357 (100%)

Quelle: (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.35)

Der Anteil der Patienten, die eine relevante Therapieanpassung im Laufe der Studie erhielten, unterscheidet sich zwischen Interventions- und Kontrollarm. Die Ursache hierfür liegt im Studiendesign begründet: Da FF/VI zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch keine Zulassung hatte, war als Therapieanpassung zwar ein Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Kombination möglich, umgekehrt war dieser Wechsel im Studiendesign nicht vorgesehen, was zu einer gewissen Asymmetrie führte. Zudem ist zu beachten, dass die Randomisierung zu FF/VI sowohl für Arzt als auch Patient den Beginn einer neuen Therapie darstellte, was häufig von einer gewissen Skepsis begleitet wird und mit einer höheren Sensibilität für potentielle Nebenwirkungen einhergeht, was wiederum einen Therapiewechsel nach sich ziehen kann. Demgegenüber stand das etablierte, dem Arzt und Patienten bekannte Therapieregime im Kontrollarm.

Andere (nicht relevante) Therapieanpassungen

Aus Sicht des G-BA wird ein Wechsel von einem ICS/LABA (im Kontrollarm) zu einem anderen ICS/LABA bei gleichbleibender bzw. vergleichbarer Dosis nicht als relevante Therapieanpassung angesehen. Die Patienten im Kontrollarm, die von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA wechselten, ohne Änderung der Tagesgesamtdosis oder relevante Therapieanpassungen während der Studie, wurden demnach der Subgruppe „Keine relevante Therapieanpassung“ zugeordnet.

Ein Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA erfolgte im Kontrollarm bei 93 Patienten, dies entspricht 7% der gesamten Studienpopulation (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.35). Somit stellt sich das Gesamtbild aus allen Therapieanpassungen, inkl. der o.g. nicht relevanten Therapieanpassung wie folgt dar:

Tabelle 3-12: Relevante und weitere Therapieanpassungen

Randomisierung	Patienten mit mindestens einer relevanten Therapieanpassung	Patienten mit mindestens einer Therapieanpassung der Art: Wechsel von ICS/LABA zu anderem ICS/LABA	Patienten mit mindestens einer Therapieanpassung
FF/VI	320 (24%)	0	320 (24%)
ICS/LABA	154 (11%)	93 (7%)	247 (18%)
Quelle: (³⁵ GSK, 2017, Tabelle 1.35)			

Der Unterschied zwischen den beiden Armen im Anteil der relevanten Therapieanpassungen erklärt sich somit auch dadurch, dass Wechsel zu einem anderen ICS/LABA nur im Interventionsarm und nicht im Kontrollarm berücksichtigt wurden.

Im Folgenden werden die relevanten Therapieanpassungen näher betrachtet.

Zeitpunkt bis zur ersten relevanten Therapieanpassung

Die Gesamt-Expositionszeit gegenüber jeglicher Studienmedikation war in beiden Studienarmen und in beiden Subgruppen (mit und ohne relevante Therapieanpassung) im Median mit 365 bzw. 366 Behandlungstage vergleichbar (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.33).

Die Expositionszeit zur initialen Therapie war bei den Patienten, bei denen keine relevante Therapieanpassung vorgenommen wurde, ebenfalls vergleichbar zwischen den beiden Armen: 78% der Patienten im Kontrollarm und 84% der Patienten im Interventionsarm waren 52 Wochen (+/- 2 Wochen) zur initialen Therapie exponiert (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.34).

Die Dauer der initialen Therapie (bis zur ersten relevanten Therapieanpassung) wies jedoch deutliche Unterschiede zwischen den beiden Armen in der Subgruppe „Patienten mit relevanter Therapieanpassung“ auf. Die mediane Behandlungsdauer der initialen Therapie betrug 79,5 Tage im Interventionsarm und 155,5 Tage im Kontrollarm (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.34).

Dies zeigt, dass bei Patienten, die zu einer Standardtherapie randomisiert und bei denen eine Therapiemodifikation vorgenommen wurde, der Wechsel deutlich später erfolgte als bei Patienten, die zu FF/VI randomisiert wurden. Begründen lässt sich dies durch die Tatsache, dass die patientenindividuellen Standardtherapien in der Regel bereits vor Beginn der Studie bestanden bzw. optimiert wurden. Folglich war eine Anpassung nach Ermessen des behandelnden Arztes z.T. vor Randomisierung erfolgt, eine erneute Modifikation der Therapie fand demnach meist zu einem späteren Zeitpunkt statt.

Art der ersten relevanten Therapieanpassung

Bei der ersten relevanten Therapieanpassung, die im Laufe der Studie nach Ermessen des Arztes stattfand, zeigten sich zwischen Interventions- und Kontrollarm Unterschiede in der Art der Anpassung. So erfolgte im Interventionsarm bei 75% der Patienten, bei denen eine relevante Therapieanpassung vorgenommen wurde, als erstes ein Wechsel zu einer anderen ICS/LABA Kombination. In der Kontrollgruppe fand bei mehr als der Hälfte der Patienten als erstes eine

ICS-Dosiserhöhung und bei ca. ein Drittel eine Dosisreduktion der ICS-Komponente statt (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.36). Da, wie eingangs erwähnt, Wechsel zwischen verschiedenen ICS/LABA-Kombinationen nur im Interventionsarm gewertet werden, zeigt sich hier erneut die Asymmetrie zwischen beiden Armen. Die Tatsache, dass im Kontrollarm deutlich mehr Therapieeskalationen durch Erhöhung der ICS-Gesamtdosis stattfanden, weist darauf hin, dass unter der vorangegangenen Therapie Asthmakontrolle nicht adäquat erreicht wurde, was auf eine fehlende Wirksamkeit der bestehenden Therapie zurückgeführt wurde.

Tabelle 3-13: Art der ersten relevanten Therapieanpassungen

Art der ersten relevanten Therapieanpassung	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
Patienten mit mindesten einer relevanten Therapieanpassung (alle Arten)	n=320	n=154
Eskalation der Therapie-Klasse (Hinzufügen einer Komponente)	0	1 (<1%)
Deeskalation der Therapie-Klasse (Wegnahme einer Komponente)	19 (6%)	22 (14%)
Eskalation der Therapie: Erhöhung der ICS-Gesamt-Tagesdosis	46 (14%)	83 (54%)
Deeskalation der Therapie: Reduktion der ICS-Gesamt-Tagesdosis	14 (4%)	47 (31%)
Wechsel von FF/VI zu einem anderen ICS/LABA	241 (75%)	0
Wechsel von einem anderen ICS/LABA zu FF/VI	0	1 (<1%)
Quelle: (³⁵ GSK, 2017, Tabelle 1.36)		

Mehrfache Relevante Therapieanpassungen (RTAs) - Anzahl

Relevante Therapieanpassungen erfolgten bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nur einmal im Laufe der Studie. Der Anteil an Patienten mit entsprechend mehrfachen relevanten Therapieanpassungen war in Kontroll- und Interventionsarm jeweils vergleichbar.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten mit relevanten Therapieanpassungen

	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
Patienten mit mindesten einer relevanten Therapieanpassung	n=320	n=154
Patienten mit 1 relevanten Therapieanpassung	262 (82%)	123 (80%)
Patienten mit 2 relevanten Therapieanpassungen	44 (14%)	25 (16%)
Patienten mit 3 relevanten Therapieanpassungen	12 (4%)	5 (3%)
Patienten mit 4 relevanten Therapieanpassungen	2 (<1%)	1 (<1%)

Patienten mit >4 relevanten Therapieanpassungen	0	0
Quelle: (³⁵ GSK, 2017, Tabelle 1.35)		

Insgesamt fanden im Kontrollarm 192 relevante Therapieanpassungen bei 154 Patienten statt, so dass es im Mittel zu 1,25 relevanten Therapieanpassungen bei den Kontrollpatienten kam – bezogen auf die Patienten, bei denen eine relevante Therapieanpassung vorgenommen wurde. Im Interventionsarm kam es insgesamt zu 394 relevanten Therapieanpassungen bei 320 Patienten; dies entspricht im Mittel 1,23 relevante Therapieanpassungen pro Patient im Interventionsarm – bezogen auf die Patienten, bei denen eine relevante Therapieanpassung vorgenommen wurde.

Bezüglich der Art der Therapieanpassung zeigt sich bei Berücksichtigung aller relevanten Therapieanpassungen ein ähnliches Bild wie bei der oben beschriebenen Analyse der ersten relevanten Anpassung: Im Kontrollarm bestand die relevante Therapieanpassung in den meisten Fällen (52%) aus einer Eskalation durch die Erhöhung der ICS-Gesamt-Tagesdosis; während im Interventionsarm in den meisten Fällen (65%) ein Wechsel zu einem anderen ISC/LABA stattfand. Dies lässt wie oben erwähnt, den Schluss zu, dass im Interventionsarm ein Wechsel der Therapie aufgrund der vorangegangenen Therapieumstellung erfolgte, wohingegen im Kontrollarm von mangelnder Wirksamkeit mit der Notwendigkeit der Dosis Eskalation auszugehen ist.

Tabelle 3-15: Art aller relevanten Therapieanpassungen

Art der relevanten Therapieanpassung	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
Relevante Therapieanpassung (gesamt)	n=394	n=192
Eskalation der Therapie -Klasse (Hinzufügen einer Komponente)	10 (3%)	5 (3%)
Deeskalation der Therapie -Klasse (Wegnahme einer Komponente)	26 (7%)	24 (13%)
Eskalation der Therapie: Erhöhung der ICS-Gesamt-Tagesdosis	69 (18%)	100 (52%)
Deeskalation der Therapie: Reduktion der ICS-Gesamt-Tagesdosis	31 (8%)	61 (32%)
Wechsel von FF/VI zu einem anderen ICS/LABA	255 (65%)	0
Wechsel von einem anderen ICS/LABA zu FF/VI	3 (1%)	2 (1%)
Quelle: (³⁵ GSK, 2017, Tabelle 1.35)		

Gründe der RTA (nur für Patienten mit RTA)

Patienten hatten die Möglichkeit, mehrere Gründe für eine vorgenommene relevante Therapieanpassung anzugeben. Folglich ergaben sich mehr Gründe für relevante Therapieanpassungen als es insgesamt zu relevante Therapieanpassungen kam. Dadurch

kommen die Fallzahlen von 203 im Kontrollarm und 409 im Interventionsarm bei den Gründen für eine relevante Therapieanpassung zustande, obwohl faktisch nur 192 bzw. 394 relevante Therapieanpassungen stattfanden (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.35).

Tabelle 3-16: Gründe für relevante Therapieanpassungen

Gründe für relevante Therapieanpassungen (hierbei wurden mehrere Gründe für eine relevante Therapieanpassung pro Anpassung berücksichtigt)	FF/VI (N=1359/ n=409)	Kontrolle (N=1357/ n=203)
Dosiserhöhung wegen Bedarf nach besserer Krankheitskontrolle	67 (16%)	85 (42%)
Dosisreduktion nach erfolgter Krankheitskontrolle und -stabilisierung	6 (1%)	30 (15%)
Therapieabbruch ohne Ersatztherapie: Hinterfragen der Diagnose	0	0
Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Nebenwirkungen	91 (22%)	11 (5%)
Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Sicherheit	17 (4%)	0
Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Patientenpräferenz	110 (27%)	25 (12%)
Therapieabbruch und Ersatztherapie wegen Bedarf nach stärker wirksamen Therapie	35 (9%)	29 (14%)
Therapieabbruch und Ersatztherapie wegen Bedarf nach schwächer wirksamen Therapie	5 (1%)	3 (1%)
Andere	78 (19%)	20 (10%)
Quelle: (³⁵ GSK, 2017, Tabelle 1.35)		

Die häufigsten Gründe für relevante Therapieanpassungen im Kontrollarm waren Dosiserhöhung wegen Bedarf nach besserer Krankheitskontrolle (42%), Dosisreduktion nach erfolgter Krankheitskontrolle und -stabilisierung (15%) sowie Therapieabbruch und Ersatztherapie wegen Bedarf nach einer stärker wirksamen Therapie (14%), während im Interventionsarm folgende Gründe am häufigsten genannt wurden: Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Patientenpräferenz (27%), Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Nebenwirkungen (22%) und Andere (19%). In Anbetracht der Tatsache, dass Asthmakontrolle das primäre Ziel der Asthmatherapie darstellt (¹⁴GINA, 2017), ist der im Kontrollarm geäußerte Bedarf nach besserer Krankheitskontrolle mit einer inadäquaten Therapie gleichzusetzen und entsprechend schwerwiegend zu gewichten. Wie im Vorfeld bereits geschildert, ist der Wunsch nach Umstellung auf das ursprüngliche Medikament nicht ungewöhnlich, vor allen Dingen, wenn – wie in SLS Asthma der Fall – der Umstellung keine medizinische Notwendigkeit zu Grunde lag.

Im Folgenden werden die beiden Populationen (mit bzw. ohne relevante Therapieanpassung im Laufe der Studie) weiter analysiert.

Demographische Faktoren / Baseline Charakteristika

Die demographischen Faktoren waren in allen Subgruppen vergleichbar, hinsichtlich Alter bzw. Altersverteilung, Geschlecht, Rasse, Größe und Gewicht gab es weder zwischen Interventions- und Kontrollarm noch zwischen den Patienten der Subgruppen „Relevante Therapieanpassungen und „Nicht relevante Therapieanpassungen“ auffällige Unterschiede.

Tabelle 3-17: Demographische Faktoren der verschiedenen Subgruppen

Variable	Maß	Relevante Therapieanpassung		Keine relevante Therapieanpassung	
		FF/VI	Kontrolle	FF/VI	Kontrolle
Alter	Mittelwert (SD)	51,2 (15,68)	50,6 (15,59)	50,1 (15,70)	49,8 (16,73)
Altersverteilung (18-50 / >50)	Anteil (%)	47 / 53	48 / 52	51 / 49	50 / 50
Geschlecht (m/w)	Anteil (%)	36 / 64	33 / 67	41 / 59	39 / 61
Rasse (weiß)	Anteil (%)	90	95	95	95
Größe (cm)	Mittelwert (SD)	166,2 (10,34)	165,0 (9,04)	166,9 (10,04)	167,4 (10,09)
Gewicht (kg)	Mittelwert (SD)	81,6 (17,22)	85,5 (22,54)	84,3 (20,44)	85,0 (21,00)
BMI	Mittelwert (SD)	29,5 (6,08)	31,5 (8,09)	30,3 (7,01)	30,4 (7,10)

Quelle: (³⁵GSK, 2017, Tabelle 1.27, 1.28)

Auch die Baseline-Charakteristika waren zwischen allen Subgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 3-18). Bei Exazerbationen in der Vergangenheit benötigten weniger als die Hälfte der Patienten systemische Kortikosteroide und/oder Antibiotika, Krankenhauseinweisungen waren bei nur 2-3% der Patienten erforderlich.

Tabelle 3-18: Patientencharakteristika zur Baseline

Variable	Maß	Relevante Therapieanpassung		Keine relevante Therapieanpassung	
		FF/VI	Kontrolle	FF/VI	Kontrolle
Asthmaanamnese (> 10 J.)	Anteil (%)	74%	77%	78%	77%
Asthmasymptome (> 2x pro Woche)	Anteil (%)	93%	93%	91%	91%
SABA Anwendung (> 2x pro Woche)	Anteil (%)	70%	76%	73%	72%
Einschränkung der Tätigkeit i. d. letzten Wochen	Anteil (%)	57%	66%	56%	54%
Nächtl. Symptom. i. d. letzten Wochen	Anteil (%)	47%	60%	55%	52%

Keine Exazerbat. i. d. letzt. 12 Mon.	Anteil (%)	54%	51%	61%	57%
ICS/LABA	Anteil (%)	97%	99%	98%	98%
ACT \geq 20	Anteil (%)	25%	19%	25%	26%
Raucher und ehemalige Raucher (Anzahl Jahre)	Mittelwert (SD)	22,4 (14,28)	19,3 (12,52)	21,1 (13,31)	20,0 (13,17)
Anzahl Zigaretten pro Tag	Mittelwert (SD)	14,7 (10,12)	14,5 (8,62)	13,9 (10,42)	14,5
Packungsjahre (gesamt)	Mittelwert (SD)	18,1 (17,91)	15,7 (15,77)	16,2 (16,98)	16,4 (17,95)
Quelle: (³⁵ GSK, 2017, Tabelle 1.29, 1.30, 1.31, 1.32)					

Therapie-Effekte für patientenrelevante Endpunkte

Bei der Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen der randomisierten Behandlung und der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ bei allen drei ACT-Endpunkten (Asthma Control Test) und bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität (AQLQ) (s. dazu auch Anhang 4.2, in der die Ergebnisse aller Interaktionstests dargestellt sind). In der Gesamtauswertung konnte für diese Endpunkte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Wirkstoffkombination FF/VI (Interventionsarm) gezeigt werden – bei Anwendung der primären ITT-Analysestrategie. In den beiden Kategorien der Subgruppe „Relevante Therapieanpassungen“ wurde für diese Endpunkte folgendes Muster beobachtet: der Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI war in der Subgruppe, in der keine relevanten Therapieanpassungen stattfanden, stärker ausgeprägt als in der Gesamt-Studienpopulation und immer noch statistisch signifikant. Bei den Patienten, die im Laufe der Studie relevante Therapieanpassungen erhielten, ließ sich in dieser Subgruppe kein Wirksamkeitsvorteil beobachten.

Daraus lässt sich schließen, dass der beobachtete Behandlungseffekt im Interventionsarm nicht primär aufgrund der nach Randomisierung erfolgten Therapiemodifikationen zustande kam, sondern wohl durch die zu bewertende Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol.

Tabelle 3-19: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Responder [1], n (%)	818 (60)	684 (50)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,84	
95% Konfidenzintervall	(0,78; 0,90)	
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,10	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,14)	
Odds Ratio	0,67	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 0,78)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁽³⁶⁾ GSK, 2017, Tabelle 2.6)		

Tabelle 3-20: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Responder [1], n (%)	687 (66)	612 (51)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,72; 0,83)	

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	p-Wert [2]	<0,001
	Absolute Risikoreduktion	0,15
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 0,19)
	Odds Ratio	0,53
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 0,63)
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	320
	Responder [1], n (%)	131 (41)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	1,14
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,41)
	p-Wert [2]	0,272
	Absolute Risikoreduktion	-0,06
	95% Konfidenzintervall	(-0,15; 0,04)
	Odds Ratio	1,27
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 1,87)
	statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.121)		

Tabelle 3-21: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	1359
	Responder [1], n (%)	661 (49)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,74
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 0,81)

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,12	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,16)	
Odds Ratio	0,60	
95% Konfidenzintervall	(0,51; 0,70)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.16)		

Tabelle 3-22: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Responder [1], n (%)	559 (54)	448 (37)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,63; 0,76)	
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,17	
95% Konfidenzintervall	(0,12; 0,21)	
Odds Ratio	0,51	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 0,60)	
Relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	320	154
Responder [1], n (%)	102 (32)	43 (28)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,18)	

Studie	Sensitivitätsanalyse - ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	p-Wert [2]	0,442
	Absolute Risikoreduktion	0,04
	95% Konfidenzintervall	(-0,05; 0,13)
	Odds Ratio	0,83
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 1,26)
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.122)		

Tabelle 3-23: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Responder – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	1359
	1357	
	Responder [1], n (%)	608 (45)
	473 (35)	
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,78
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 0,86)
	p-Wert [2]	<0,001
	Absolute Risikoreduktion	0,10
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,14)
	Odds Ratio	0,66
	95% Konfidenzintervall	(0,57; 0,77)
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.26)		

Tabelle 3-24: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - ACT Responder 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	1039
	Responder [1], n (%)	517 (50)
		1203
		420 (35)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
	Relatives Risiko	0,70
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 0,77)
	p-Wert [2]	<0,001
	Absolute Risikoreduktion	0,15
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 0,19)
	Odds Ratio	0,54
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 0,64)
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	320
	Responder [1], n (%)	91 (28)
		154
		53 (34)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
	Relatives Risiko	1,21
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,60)
	p-Wert [2]	0,223
	Absolute Risikoreduktion	-0,06
	95% Konfidenzintervall	(-0,15; 0,03)
	Odds Ratio	1,32
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,99)
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline	
	[2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.123)		

Tabelle 3-25: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für AQLQ(S) Responder – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie		
Randomisierte Behandlung		
N	1359	1357
Responder [1], n (%)	682 (50)	542 (40)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko		
0,80		
95% Konfidenzintervall		
(0,73; 0,87)		
p-Wert [2]		
<0,001		
Absolute Risikoreduktion		
0,10		
95% Konfidenzintervall		
(0,07; 0,14)		
Odds Ratio		
0,66		
95% Konfidenzintervall		
(0,57; 0,77)		
statistische Methodik: [1] Patienten mit einer Veränderung von $\geq 0,5$ Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur		
Quellen: ³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.80)		

Tabelle 3-26: Sensitivitätsanalyse: AQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse -AQLQ – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie		
Randomisierte Behandlung		
N	1039	1203
Responder [1], n (%)	574 (55)	478 (40)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko		
0,72		
95% Konfidenzintervall		
(0,66; 0,79)		
p-Wert [2]		
<0,001		
Absolute Risikoreduktion		
0,16		
95% Konfidenzintervall		
(0,11; 0,20)		
Odds Ratio		
0,53		
95% Konfidenzintervall		
(0,45; 0,63)		

Studie	Sensitivitätsanalyse -AQLQ – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	320	154
Responder [1], n (%)	108 (34)	64 (42)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	1,23	
95% Konfidenzintervall	(0,97; 1,57)	
p-Wert [2]	0,120	
Absolute Risikoreduktion	-0,08	
95% Konfidenzintervall	(-0,17; 0,02)	
Odds Ratio	1,40	
95% Konfidenzintervall	(0,94; 2,07)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von $\geq 0,5$ Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.127)		

Bei den weiteren Wirksamkeitsendpunkten wurden keine signifikanten Interaktionen beobachtet (s. dazu auch Anhang 4.2, in der die Ergebnisse aller Interaktionstests dargestellt sind). Hierbei handelt es sich um die Anzahl verschriebener Salbutamol-Inhalatoren ($p=0,315$), schwerwiegende on-treatment Asthma-Exazerbationen ($p=0,849$) und die Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation ($p=0,839$) sowie Krankenhauseinweisungen ($p=0,767$) und die visuelle Analogskala des EQ-5D-3L ($p=0,793$).

Bei der Analyse der Sicherheitsendpunkte wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) erhoben, die jedoch aus Sicht des G-BA nicht patientenrelevant sind. In der Gesamt-Analyse wurde bei den UAWs ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FF/VI beobachtet. Zudem besteht eine signifikante Interaktion zwischen der randomisierten Behandlung und der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ ($p=0,031$, (³⁷GSK, 2017, Tabelle 3.85)). Bei Patienten, die eine Therapieanpassung erhielten, besteht ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von FF/VI (Relatives Risiko=2,35, (³⁷GSK, 2017, Tabelle 3.92)). Dieser Effekt ist jedoch in der Patientenpopulation, in der keine Therapieanpassungen stattfanden, weniger ausgeprägt (Relatives Risiko=1,72, (³⁷GSK, 2017, Tabelle 3.92)). Bei Betrachtung dieser Ergebnisse in Zusammenhang mit den jeweils aktuellen Medikationsklassen scheint der Behandlungseffekt zu Ungunsten von FF/VI überwiegend durch die Patienten verursacht worden zu sein, bei denen die initiale FF/VI-Therapie verändert wurde. Anscheinend traten bei diesen Patienten UAWs beim Wechsel auf eine andere Medikation auf.

Der Anteil der Patienten mit tödlichen UAWs sowie mit SUEs und UAWs, die zu einem Therapieabbruch führte, war bei Patienten mit und ohne relevante Therapieanpassungen in Interventions- und Kontrollarm niedrig und vergleichbar.

Fazit

Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Daten aus der Primäranalyse (ITT-Population) robust sind. Relevante Therapieanpassungen hatten keinen Einfluss auf die wesentlichen Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Es konnte festgestellt werden, dass die therapeutische Verbesserung, die in der Primäranalyse demonstriert wurde, bei Patienten ohne relevante Therapieanpassungen ebenso vorlag und in dieser Population sogar noch ausgeprägter war. Dies unterstreicht, dass die therapeutische Verbesserung auf der Therapie mit FF/VI und nicht auf Therapieanpassungen basiert.

3.0.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

HZA115150 (SLS Asthma)

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante Population „randomisierte Behandlung“ wurden nachträglich Subgruppenanalysen und explorative Interaktionstests für alle patientenrelevante Endpunkte durchgeführt. Folgende Merkmale wurden bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt:

- Alter (18-50; >50 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- ACT Score (≥ 20 ; 16-19; ≤ 15)
- Relevante Therapieanpassung (ja; nein)

HZA116492 (Fregate)

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden nachträglich Subgruppenanalysen und explorative Interaktionstests für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Folgende Merkmale wurden bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt:

- Alter (≤ 50 ; >50 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Frankreich & Deutschland)
- ACT Score (< 17 ; ≥ 17)

HZA113091

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden nachträglich Subgruppenanalysen und explorative Interaktionstests für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Folgende Merkmale wurden bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt:

- Alter (≤ 50 ; > 50 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europa & Nordamerika; Rest der Welt)
- ACT Score (< 20 ; ≥ 20)

201378

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden nachträglich Subgruppenanalysen und explorative Interaktionstests für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Folgende Merkmale wurden bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt:

- Alter (≤ 50 ; > 50 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europa; Rest der Welt)
- ACT Score (< 24 ; ≥ 24)

Subgruppenanalysen wurden regelhaft nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Dieses Vorgehen wird im IQWiG-Methodenpapier (Version 5.0) empfohlen (⁵IQWiG, 2017).

Die für dieses Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen wurden analog zu den a-priori-geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Wurde dabei ein statistisches Modell mit Kovariablen verwendet, dann wurde das gleiche Modell mit den gleichen Kovariablen auch für die Subgruppenanalysen angewandt.

Für jeden Endpunkt werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen werden für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen sich eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergibt (p-Werte der Interaktionstests $< 0,05$).

Für den Interaktionstest auf eine mögliche Effektmodifikation wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im verwendeten statistischen Modell herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet. Dafür wurden jeweils dieser Interaktionsterm sowie die Subgruppenvariable als Kovariablen zusätzlich in das statistische Modell aufgenommen. Bei Endpunkten die ohne Verwendung eines statistischen Modells ausgewertet wurden (z.B. alle Arten von unerwünschten Ereignissen) wurde der p-Wert für den Interaktionsterm mit Hilfe eines einfachen logistischen Regressionsmodells mit

den Kovariablen randomisierte Behandlung, untersuchte Subgruppe und Interaktionsterm der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe berechnet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4.2 dargestellt.

3.0.5 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

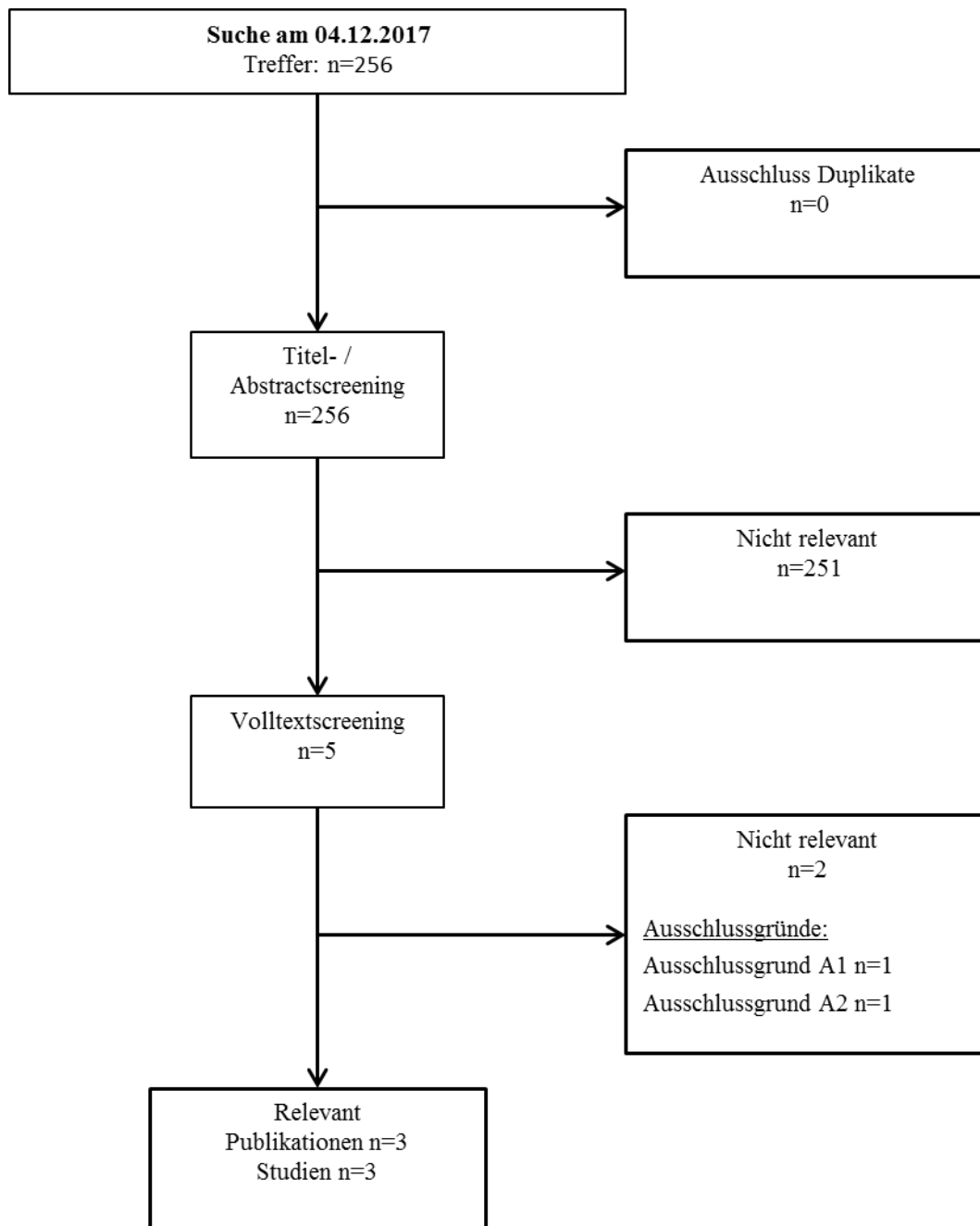


Abbildung 3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in Medline

Datenbankrecherche: Medline

Tabelle 3-27: Liste der im Volltext gesichteten Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche⁷

Nr.	Treffer	Bewertung
1	Woodcock, A., Vestbo, J., Bakerly, N. D., New, J., Gibson, J. M., McCorkindale, S., Jones, R., Collier, S., Lay-Flurrie, J., Frith, L., Jacques, L., Fletcher, J. L., Harvey, C., Svedsater, H. and Leather, D. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2017; 390: 2247-2255	eingeschlossen (HZA115150)
2	Woodcock, A., Bleecker, E. R., Lotvall, J., O'Byrne, P. M., Bateman, E. D., Medley, H., Ellsworth, A., Jacques, L. and Busse, W. W. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. <i>Chest</i> . 2013; 144(4): 1222-1229	eingeschlossen (HZA113091)
3	Bernstein, D., Andersen, L., Forth, R., Jacques, L. and Yates, L. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in patients with asthma well controlled on ICS/LABA. <i>J Asthma</i> . 2017; DOI: 10.1080/02770903.2017.1386214	eingeschlossen (201378)
4	Woodcock, A., Bakerly, N. D., New, J. P., Gibson, J. M., Wu, W., Vestbo, J. and Leather, D. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in asthma. <i>BMC Pulm Med</i> . 2015; 15(160): 1-5	A2
5	Hussar, D. A. and Ahmad, A. Vilanterol trifenate/fluticasone furoate, lomitapide mesylate, and mipomersen sodium. <i>J Am Pharm Assoc</i> (2003). 2013; 53(6): 662-70	A1

⁷ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Leitlinien: Deutsche Versorgungsleitlinien

Tabelle 3-28: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in den „Deutschen Versorgungsleitlinien“⁸

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
1	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Langfassung. 2009 (zuletzt geändert: 2013)	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma	E2
2	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Kurzfassung. 2009 (zuletzt geändert: 2013)	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma	A2
3	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Leitlinienreport. 2012 (zuletzt geändert: 2013)	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma	E5

Leitlinien: Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Tabelle 3-29: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in „Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)“⁹

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
4	Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Nasaler und konjunktivaler Provokationstest bei	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/061-	E5

⁸ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

⁹ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
	allergischen Erkrankungen der oberen Atemwege, standardisierte Durchführung. 2018	009.html	
5	Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Nationale Versorgungsleitlinie COPD. 2019	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-003.html	E5
6	Buhl R, Bals R., Baur X., Berdel D., Criée C. P., Gappa M., Gllissen A., Greulich T., Haidl P., Hamelmann E., Kardos P., Kenn K., KLimek L. Korn S. Lommatzsch M. Magnussen H. Spindler T. Taube R. C. Taube K. Vogelmeier C. von Leupold A. Wantke F. Weise S. Wildhaber J. Worth H. Zacharasiewicz A. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2017	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf	E4
7	Buhl R, Bals R. Baur X. Berdel D. Criée C. P. Gappa M. Gllissen A. Greulich T. Haidl P. Hamelmann E. Kardos P. Kenn K. KLimek L. Korn S. Lommatzsch M. Magnussen H. Spindler T. Taube R. C. Taube K. Vogelmeier C. von Leupold A. Wantke F. Weise S. Wildhaber J. Worth H. Zacharasiewicz A. Leitlinienreport für die S2k-Leitlinie - Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2017	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009m_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf	E5
8	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung. 2009 (zuletzt geändert: 2013)	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html	E2
9	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Kurzfassung. 2009 (zuletzt geändert: 2013)	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html	A2
10	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). PatientenLeitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie. 2011	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html	E2
11	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Leitlinien-Report. 2012 (zuletzt	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html	E5

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
	geändert: 2013)		
12	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). T4 Atemwegserkrankung - Bildgebende Diagnostik. 2001	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/064-009l_S1_Atemwegserkrankung_Kind_2017-08.pdf	E3
13	Pfaar O. Leitlinienreport zur Aktualisierung der S2k- Leitlinie zur „(allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen“. 2014	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-004.html	E5
14	Pfaar O, Bachert C. Bufe A. Buhl R. Ebner C. Eng P. Friedrichs F. Fuchs T. Hamelmann E. Hartwig-Bade D. Hering T. Huttegger I. Jung K. Klimek L. Kopp M. V. Merk H. Rabe U. Saloga J. Schmid-Grendelmeier P. Schuster A. Schwerk N. Sitter H. Umpfenbach U. Wedi B. Wöhrl S. Worm M. Kleine-Tebbe J. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE- mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BVHNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). 2014	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-004.html	E3
15	Schäfer T, Bauer C. P. Beyer K. Bufe A. Friedrichs F. Gieler U. Gronke G. Hamelmann E. Hellermann M. Kleinheinz A. Klimek L. Koletzko S. Kopp M. V. Lau S. Müsken H. Reese I. and Schmidt S, Schnadt S. Sitter H. Strömer K. Vagts J. Vogelberg C. Wahn U. Werfel T. Worm M. Mucbe-Borowski C. S3-Leitlinie Allergieprävention - Update 2014, Evidence-based and consented guideline on allergy prevention - Update 2014. 2014	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-016.html	E3

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
16	Schäfer T, Bauer C. P. Beyer K. Bufe A. Friedrichs F. Gieler U. Gronke G. Hamelmann E. Hellermann M. Kleinheinz A. Klimek L. Koletzko S. Kopp M. V. Lau S. Müsken H. Reese I. and Schmidt S, Schnadt S. Sitter H. Strömer K. Vagts J. Vogelberg C. Wahn U. Werfel T. Worm M. Muche-Borowski C. Leitlinienreport zur Methodik S3-Leitlinie „Allergieprävention“, AWMF-Registernr. 061/016. 2004 (zuletzt geändert: 2014)	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-016.html	E5
17	Wiemüller Ga, Heinzow B. Aurbach U. Bergmann K. C. Bufe A. Buzina W. Cornely O. A. Engelhart S. Fischer G. Gabrio T. Heinz W. Herr C. E. W. Kleine-Tebbe J. Klimek L. Körbele M. Lichtnecker H. Lob-Corzilius T. Merget R. Müllneisen N. Nowak D. Rabe U. Raulf M. Seidl H. P. Steiß J. O. Szewczyk R. Thomas P. Valtaren K. Hurraß J. AWMF-Schimmelpilz-Leitlinie "Medizinisch klinische Diagnostik bei Schimmelpilzexposition in Innenräumen", AWMF-Register-Nr.161/001 – Endfassung. 2016	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/161-001.html	E1

Leitlinien: Evidence based Guidelines

Es wurde keine Suche durchgeführt, da die Datenbank Evidence based Guidelines (<http://ebmg.wiley.com>) nicht mehr von Wiley betrieben wird.

Leitlinien: Trip

Tabelle 3-30: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in „Trip“¹⁰

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
18	Becker, A, Bérubé, D, Chad, Z, Dolovich, M, Ducharme, F, D'Urzo, T, Ernst, P, Ferguson, A, Gillespie, C, Kapur, S, Kovesi, T, Lyttle, B, Mazer, B, Montgomery, M, Pedersen, S, Pianosi, P,	http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/6_suppl/S39	E2

¹⁰ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
	Reisman, J, Sears, M, Simons, E, Spier, S, Thivierge, R, Watson, W and Zimmerman, B. Canadian paediatric asthma consensus guidelines - Inhalation devices. 2005		
19	Becker, A, Bérubé, D, Chad, Z, Dolovich, M, Ducharme, F, D'Urzo, T, Ernst, P, Ferguson, A, Gillespie, C, Kapur, S, Kovesi, T, Lyttle, B, Mazer, B, Montgomery, M, Pedersen, S, Pianosi, P, Reisman, J, Sears, M, Simons, E, Spier, S, Thivierge, R, Watson, W and Zimmerman, B. Canadian paediatric asthma consensus guidelines - Pharmacotherapy - add-on therapies. 2005	http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/6_suppl/S37	E2
20	Becker, A, Bérubé, D, Chad, Z, Dolovich, M, Ducharme, F, D'Urzo, T, Ernst, P, Ferguson, A, Gillespie, C, Kapur, S, Kovesi, T, Lyttle, B, Mazer, B, Montgomery, M, Pedersen, S, Pianosi, P, Reisman, J, Sears, M, Simons, E, Spier, S, Thivierge, R, Watson, W and Zimmerman, B. Canadian paediatric asthma consensus guidelines - Pharmacotherapy - first-line maintenance therapy. 2005	http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/6_suppl/S28	E2
21	Becker, A, Bérubé, D, Chad, Z, Dolovich, M, Ducharme, F, D'Urzo, T, Ernst, P, Ferguson, A, Gillespie, C, Kapur, S, Kovesi, T, Lyttle, B, Mazer, B, Montgomery, M, Pedersen, S, Pianosi, P, Reisman, J, Sears, M, Simons, E, Spier, S, Thivierge, R, Watson, W and Zimmerman, B. Canadian paediatric asthma consensus guidelines - Pharmacotherapy - treatment of intermittent asthma with ICSs. 2005	http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/6_suppl/S33	E2
22	Boulet, L, Becker, A, Bérubé, D, Beveridge, R and Ernst, P Inhalation devices and propellants. 1999	http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/161/11_suppl_1/s44	E2
23	Boulet, L, Becker, A, Bérubé, D, Beveridge, R and Ernst, P Adjuvant therapy. 1999	http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/161/11_suppl_1/s35	E2

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
24	Boulet, L, Becker, A, Bérubé, D, Beveridge, R and Ernst, P. Inhaled glucocorticosteroids in adults and children. 1999	http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/161/11_suppl_1/s24	E2
25	Chang, A, Landau, L, Asperen, P Van, Glasgow, N, Robertson, C, Marchant, J and Mellis, C. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. 2006	http://www.mja.com.au/public/issues/184_08_170406/cha10981_fm.html	E2
26	Desrosiers, M, Evans, G, Keith, P, Wright, E, Kaplan, A, Bouchard, J, Ciavarella, A, Doyle, P, Javer, A, Leith, E, Mukherji, A, Schellenberg, R, Small, P and Witterick, I. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. 2011	http://www.aacijournal.com/content/7/1/2	E2
27	Ducharme, F, Dell, S, Radhakrishnan, D, Grad, R, Watson, W, Yang, C, Zelman, M and Society, Canadian Paediatric Society (CPS), Canadian Thoracic Society (CTS). Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. 2015	http://www.cps.ca/en/documents/position/asthma-in-preschoolers	E5
28	Health, BC Ministry of, bc, doctors of and bc, Child Health. Asthma in Children - Diagnosis and Management. 2015	http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/asthma-children	E3
29	National Guideline, Clearinghouse. Guideline Summary: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [Medical Services Commission, British Columbia]. 2013	https://guideline.gov/summaries/summary/38897 Leitlinie wurde aus Datenbank entfernt	E5
30	National Guideline, Clearinghouse. Guideline Summary: Allergic rhinitis. [University of Michigan Health System]. 2013	https://guideline.gov/summaries/summary/47548	E1

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
31	National Guideline, Clearinghouse. Guideline Summary: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. [American Academy of Dermatology]. 2014	https://guideline.gov/summaries/summary/49257	E1
32	National Guideline, Clearinghouse. Guideline Summary: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. [American Academy of Dermatology]. 2014	https://guideline.gov/summaries/summary/48409	E1
33	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dermatitis – contact. 2013	http://cks.nice.org.uk/dermatitis-contact#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5
34	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. 2015	http://cks.nice.org.uk/chronic-obstructive-pulmonary-disease#!scenario Zugriff nur über Großbritannien möglich	E5
35	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Corticosteroids – inhaled. 2015	http://cks.nice.org.uk/corticosteroids-inhaled#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5
36	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Allergic rhinitis. 2015	http://cks.nice.org.uk/allergic-rhinitis#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5
37	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma. 2016	http://cks.nice.org.uk/asthma#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5
38	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Corticosteroids - topical (skin), nose, and eyes. 2017	http://cks.nice.org.uk/corticosteroids-topical-skin-nose-and-eyes#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5
39	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Corticosteroids – oral. 2017	http://cks.nice.org.uk/corticosteroids-oral#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5
40	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sinusitis. 2017	http://cks.nice.org.uk/sinusitis#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
41	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Eczema – atopic. 2017	http://cks.nice.org.uk/eczema-atopic#!scenario (Zugriff nur über Großbritannien möglich)	E5
42	Ortiz-Alvarez, O, Mikrogianakis, A, CPS, Canadian Paediatric Society and ACC, Acute Care Committee. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. 2012 (zuletzt geändert: 2017)	http://www.cps.ca/en/documents/position/management-acute-asthma-exacerbation	E5
43	Ponikowski, P, Voors, V, Anker, S, Bueno, H, Cleland, J, Coats, A, Falk, V, González-Juanatey, J, Harjola, V, Jankowska, E, Jessup, M, Linde, C, Parissis, J, Pieske, B, Riley, J, Rosano, G, Ruilope, L, Ruschitzka, F, Rutten, F and Meer, P van der. Acute and Chronic Heart Failure. 2016	http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw128	E1
44	Prodigy. Asthma. 2017	https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topic/ViewTopicFree/2a0a90e6-1c4e-4b6a-9ce2-3379dd122594	E5

Leitlinien: National Guideline Clearinghouse

Tabelle 3-31: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in „National Guideline Clearinghouse“¹¹

Nr.	Treffer	URL	Bewertung
45	National Guideline, Clearinghouse. Allergic rhinitis. 2013	https://www.guideline.gov/summaries/summary/47548/allergic-rhinitis?q=asthma+AND+fluticasone+OR+vilanterol+OR+FFVI	E1

Leitlinien: GIN

Kein Treffer

¹¹ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

HTA-Berichte: Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)

Tabelle 3-32: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer der HTA-Berichte in der „Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)“¹²

Nr.	Treffer	Bewertung
1	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB. 2014.	E2
2	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im, Gesundheitswesen. Addendum zu "Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB". 2015.	E5

HTA-Berichte: Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Tabelle 3-33: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer der HTA-Berichte in „Centre for Reviews and Dissemination (CRD)“¹³

Nr.	Treffer	Bewertung
3	All Wales Medicines Strategy, Group. Fluticasone furoate/vilanterol (as trifenate) (Relvar® Ellipta®). 2014.	E2
4	All Wales Medicines Strategy, Group. Fluticasone furoate/vilanterol (as trifenate) (Relvar® Ellipta®). 2014.	E2
5	All Wales Medicines Strategy, Group. Umeclidinium/vilanterol (as trifenate) (Anoro® Ellipta®). 2015.	E5
6	Cadth. Fluticasone furoate /vilanterol (Breo Ellipta — GlaxoSmithKline) indication: chronic obstructive pulmonary disease. 2014.	E2
7	Cadth. Azelastine - HCl and fluticasone propionate. 2014.	E2
8	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Fluticasone furoate versus fluticasone propionate for seasonal allergic rhinitis: a review of the clinical and cost-effectiveness. 2011.	E2
9	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Adrenal suppression and clinical harms by inhaled corticosteroids: a review of safety and guidelines. 2011.	E2
10	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Triple therapy for COPD. 2005.	E2
11	Green C; Colquitt J L; Kirby J; Davidson P; Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. 2004; 8(47).	E2
12	Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixed combinations of corticosteroids and long-acting beta-2-receptor agonists for inhaled use in patients with asthma. 2007.	E2
13	IQWiG. [Interventions in young children with obstructive airway diseases]. 2009.	E2

¹² Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

¹³ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Nr.	Treffer	Bewertung
14	IQWiG. [Umeclidinium/vilanterol: benefit assessment according to section 35a Social Code Book V (dossier assessment)]. 2014.	E5
15	IQWiG. [Umeclidinium/vilanterol (addendum to Commission A14-22)]. 2015.	E5
16	Mayers I; Damant R. Role of combination inhaled corticosteroids and long acting beta agonists in the treatment of adult asthma. 2005.	E2
17	Nhsc. Umeclidinium and vilanterol for chronic obstructive pulmonary disease. 2012.	E2
18	Schachter H M; Kovesi T; Ducharme F; Langford S; Clifford T; Moher D. The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists. 2001.	E2
19	Tran K; Nkansah E. Tiotropium for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. 2009.	E2

HTA-Berichte: Cochrane Datenbank für systematische Übersichten

Tabelle 3-34: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer der HTA-Berichte in der „Cochrane Datenbank für systematische Übersichten“¹⁴

Nr.	Treffer	Bewertung
20	All Wales Medicines Strategy Group. Fluticasone furoate/vilanterol (as trifenate) (Relvar® Ellipta®) (Structured abstract). 2014; 4.	E2
21	All Wales Medicines Strategy Group. Fluticasone furoate/vilanterol (as trifenate) (Relvar® Ellipta®) (Structured abstract). 2014; 4.	E2
22	Cadth. Fluticasone furoate /vilanterol (Breo Ellipta - GlaxoSmithKline) indication: chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). 2014; 4.	E2

¹⁴ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Studienregister: clinicaltrials.govTabelle 3-35: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten Studien¹⁵

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
Suchstrategie 1				
1	NCT00538057	Comparing Two Respiratory Drugs When Used In Combination And Separately From A Novel Inhaler Device In Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538057	E1
2	NCT00625196	Comparing Two Respiratory Drugs in Combination and Separately From a Novel Inhaler Device in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625196	E1
3	NCT00731822	A Study To Assess Single Dosage Strength Of GW685698/GW642444 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731822	E1
4	NCT01009463	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009463	E1
5	NCT01017952	A Study to Evaluate Annual Rate of Exacerbations and Safety of 3 Dosage Strengths of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017952	E1
6	NCT01018186	Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Long-Term Safety Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018186	E3
7	NCT01053988	A 6-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053988	E1
8	NCT01054885	Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054885	E1

¹⁵ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
9	NCT01072149	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic (PK), and Pharmacodynamic (PD) Profiles of 3 Doses of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder at the End of a 28-day Treatment Period in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Compared to Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072149	E1
10	NCT01086384	Asthma Exacerbation Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086384	E3
11	NCT01086410	Safety Study of the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate/GW642444 on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086410	E6
12	NCT01128569	Randomised Study Comparing the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI; GW642444M) Combination and FF on an Allergen Induced Asthmatic Response	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128569	E3
13	NCT01128595	Randomised Study Comparing the Effects of Inhaled FF/GW642444M Combination, FF and GW642444M on an Allergen Induced Asthmatic Response	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128595	E3
14	NCT01134042	Study HZA106829: Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adult and Adolescent Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134042	E3
15	NCT01147848	HZA113091 Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adults and Adolescents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147848	eingeschlossen (HZA113091)
16	NCT01165125	A Drug Interaction Study With Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Ketoconazole	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165125	E1
17	NCT01165138	Study HZA106827: Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adult and Adolescent Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165138	E6
18	NCT01192191	A Long-term Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 in Japanese Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192191	E1
19	NCT01209026	Corrected QT (QTc) Study With Fluticasone Furoate and GW642444	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209026	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
20	NCT01213849	Dose Proportionality Study: Blood Levels of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Different Doses of FF/VI Via an Inhaler	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213849	E1
21	NCT01244984	A Long-term Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 and FF in Japanese Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244984	E5
22	NCT01266941	A Study to Assess the Effects of Fluticasone Furoate and GW642444M Combination in Healthy Subjects and in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266941	E1
23	NCT01266980	A Study to Assess the Effects of Repeat Doses of Fluticasone Furoate and GW642444M Combination in Healthy Subjects and in Subjects With Severe Impairment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266980	E1
24	NCT01287065	A Study in Asthmatic Patients to Determine if There is Any Difference in Dosing With Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder in the Morning or Evening on Lung Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287065	E6
25	NCT01299558	Study to Look at and Compare How Inhaled and Intravenous Fluticasone Furoate and GW642444 Are Processed by the Body in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01299558	E1
26	NCT01313676	Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol on Survival in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313676	E1
27	NCT01323621	Study Evaluating the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323621	E1
28	NCT01323634	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323634	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
29	NCT01336608	A 24-week Arterial Stiffness Study With Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336608	E1
30	NCT01342913	A Study to Evaluate the 24 Hour Spirometric Effect (FEV1) of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (100mcg Fluticasone Furoate (FF)/25mcg Vilanterol (VI)) Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate Inhalation Powder (50mcg Salmeterol/500mcg Fluticasone Propionate (FP))	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342913	E1
31	NCT01376245	A 24-week Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder in Subjects of Asian Ancestry With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376245	E1
32	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fluticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395888	E1
33	NCT01435902	A Study of a New Asthma Medicine in Asthmatics Whose Asthma Worsens With Exercise	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435902	E6
34	NCT01453023	Inhaled Fluticasone Furoate/Vilanterol Safety and Tolerability, PK and PD Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453023	E1
35	NCT01485445	Bioequivalence Study to Compare Fluticasone Furoate (FF) 1-strip Inhaler With FF 2-strip Inhaler and With FF/Vilanterol Combination	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485445	E1
36	NCT01498653	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498653	E6
37	NCT01498679	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498679	E6
38	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551758	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
39	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624	E6
40	NCT01573767	Dose-ranging Study of Vilanterol (VI) Inhalation Powder in Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573767	E1
41	NCT01627327	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Once Daily in Subjects With COPD Who Have or Are At Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627327	E1
42	NCT01686633	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) 200/25 Microgram (mcg) , FF/VI 100/25 mcg, and FF 100 mcg in Adults and Adolescents With Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686633	E6
43	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691547	E1
44	NCT01691885	RELOVAIR® Lung Deflation Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691885	E1
45	NCT01706198	An Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706198	eingeschlossen (HZA115150)
46	NCT01706328	A Study to Assess the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706328	E1
47	NCT01711463	Relovair PD PK in Chinese Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711463	E1
48	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
49	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)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899	E1
50	NCT01837316	A Study to Assess the Bronchodilator Effect of a Single Dose of Fluticasone Furoate (FF)/ Vilanterol (VI) 100/25 Micrograms (mcg) Combination When Administered in Adult Patients With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837316	E6
51	NCT01868009	DISKUS vs. ELLIPTA Device Preference Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868009	E1
52	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410	E1
53	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894386	E1
54	NCT01957150	Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957150	E1
55	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)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163	E1
56	NCT02094937	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF) 100 mcg Once Daily With Fluticasone Propionate (FP) 250 mcg Twice Daily (BD) and FP 100 mcg BD in Well-controlled Asthmatic Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094937	E6
57	NCT02105974	Study Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) Compared With Vilanterol Inhalation Powder (VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105974	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
58	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	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119286	E1
59	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)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164513	E1
60	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination With Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164539	E1
61	NCT02257372	A Study to Evaluate the Effect of Umeclidinium (UMEC) as Combination Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257372	E1
62	NCT02301975	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 Microgram (mcg) Inhalation Powder, Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in Adults and Adolescents With Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301975	eingeschlossen (201378)
63	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)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345161	E1
64	NCT02446418	A Study to Compare the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder With Usual Inhaled Corticosteroids (ICS)/Long Acting Beta Agonists (LABA) in Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446418	eingeschlossen (HZA116492)
65	NCT02467452	Non Inferiority of Fixed Combination of Beclomethasone Dipropionate (BDP) + Formoterol Fumarate (FF) + Glycopyrronium Bromide (GB) Versus Combination of Fluticasone Furoate (FIF)/Vilanterol (VI) + Tiotropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467452	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
66	NCT02666287	GSK961081 Alone and With Fluticasone Furoate (FF), Phase 1 (Ph1), Single Dose Regimen (SD), Repeat Dose Regimen (RD), Pharmacokinetic (PK) Study in Healthy Volunteer (HV)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666287	E1
67	NCT02712047	A Phase IIA FF/VI Study to Measure FeNO in Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712047	E6
68	NCT02729051	Comparative Study of Fluticasone Furoate(FF)/Umeclidinium Bromide (UMEC)/ Vilanterol (VI) Closed Therapy Versus FF/VI Plus UMEC Open Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729051	E1
69	NCT02730351	Crossover Study Comparing Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Once Daily Versus Fluticasone Propionate (FP) Twice Daily in Subjects With Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730351	E6
70	NCT02731846	A Study Comparing the Closed Triple Therapy, Open Triple Therapy and a Dual Therapy for Effect on Lung Function in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731846	E1
71	NCT02753712	A Study to Evaluate the Effect of Fluticasone/Formoterol Breath Actuated Inhaler (BAI) or Relvar® Ellipta® DPI on Ventilation Heterogeneity in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753712	E6
72	NCT02837380	A Phase I Pharmacokinetic Study of Fluticasone Furoate Umeclidinium Bromide/Vilanterol (100/62.5/25 Microgram mcg) After Single and Repeat Dose Administration From a Dry Powder Inhaler in Healthy Chinese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837380	E1
73	NCT02924688	A Phase III Parallel Group Study, Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Combination (FDC) of Fluticasone Furoate+Umeclidinium Bromide+Vilanterol (FF/UMEC/VI) With the FDC of FF/VI in Subjects With Inadequately Controlled Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924688	E3
74	NCT02989935	RELVAR Effects on Parasternal Muscle Activity, Diaphragm, and Ventilation in Severe COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989935	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
75	NCT03002389	Hyperpolarized Xenon-129 MRI: a New Multi-dimensional Biomarker to Determine Pulmonary Physiologic Responses to COPD Therapeutics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002389	E1
76	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046069	E1
77	NCT03152149	INvestigating COPD Outcomes, Genomics and Neutrophilic Inflammation With Tiotropium and Olodaterol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152149	E1
78	NCT03184987	A Long-term Safety Study of Fixed Dose Combination Therapy Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol Trifenatate in Japanese Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184987	E5
79	NCT03219255	RELVAR® 100 ELLIPTA® Special Drug Use Investigation (COPD, Long-term)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219255	E1
80	NCT03248128	Safety and Efficacy Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Fixed Dose Combination (FDC) Compared to FF Alone in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248128	E3
81	NCT03290287	Aclidinium Bromide Post-Authorisation Safety Study to Evaluate the Risk of Cardiovascular Endpoints	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290287	E1
82	NCT03315000	Effect of Vilanterol on Methacholine Challenge Results	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315000	E6
83	NCT03333018	A Drug Utilisation Post-authorisation Study of New Users of Aclidinium Bromide (Monotherapy or in Combination)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333018	E1
84	NCT03344406	A Study to Evaluate Conceptual Saturation of Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344406	E5
Suchstrategie 2				
85	NCT00576069	Mechanism(s) of Airflow Limitation in Moderate-severe Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576069	E5
86	NCT01128569	Randomised Study Comparing the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI; GW642444M) Combination and FF on an Allergen	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128569	A3

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
		Induced Asthmatic Response		
87	NCT01213849	Dose Proportionality Study: Blood Levels of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Different Doses of FF/VI Via an Inhaler	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213849	A3
88	NCT01287065	A Study in Asthmatic Patients to Determine if There is Any Difference in Dosing With Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder in the Morning or Evening on Lung Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287065	A3
89	NCT01323621	Study Evaluating the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323621	A3
90	NCT01323634	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323634	A3
91	NCT01342913	A Study to Evaluate the 24 Hour Spirometric Effect (FEV1) of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (100mcg Fluticasone Furoate (FF)/25mcg Vilanterol (VI)) Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate Inhalation Powder (50mcg Salmeterol/500mcg Fluticasone Propionate (FP))	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342913	A3
92	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fluticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395888	A3
93	NCT01453023	Inhaled Fluticasone Furoate/Vilanterol Safety and Tolerability, PK and PD Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453023	A3

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
94	NCT01485445	Bioequivalence Study to Compare Fluticasone Furoate (FF) 1-strip Inhaler With FF 2-strip Inhaler and With FF/Vilanterol Combination	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485445	A3
95	NCT01498653	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498653	A3
96	NCT01498679	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498679	A3
97	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551758	A3
98	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624	A3
99	NCT01627327	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Once Daily in Subjects With COPD Who Have or Are At Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627327	A3
100	NCT01686633	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) 200/25 Microgram (mcg) , FF/VI 100/25 mcg, and FF 100 mcg in Adults and Adolescents With Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686633	A3
101	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of FluticasoneFuroate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691547	A3
102	NCT01691885	RELOVAIR® Lung Deflation Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691885	A3

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
103	NCT01706198	An Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706198	A3
104	NCT01706328	A Study to Assess the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706328	A3
105	NCT01711463	Relovair PD PK in Chinese Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711463	A3
106	NCT01837316	A Study to Assess the Bronchodilator Effect of a Single Dose of Fluticasone Furoate (FF)/ Vilanterol (VI) 100/25 Micrograms (mcg) Combination When Administered in Adult Patients With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837316	A3
107	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894386	A3
108	NCT01957150	Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957150	A3
109	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)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163	A3
110	NCT02094937	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF) 100 mcg Once Daily With Fluticasone Propionate (FP) 250 mcg Twice Daily (BD) and FP 100 mcg BD in Well-controlled Asthmatic Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094937	A3
111	NCT02105974	Study Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) Compared With Vilanterol Inhalation Powder (VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105974	A3

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
112	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	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119286	A3
113	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)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164513	A3
114	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination With Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164539	A3
115	NCT02301975	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 Microgram (mcg) Inhalation Powder, Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in Adults and Adolescents With Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301975	A3
116	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)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345161	A3
117	NCT02446418	A Study to Compare the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder With Usual Inhaled Corticosteroids (ICS)/Long Acting Beta Agonists (LABA) in Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446418	A3
118	NCT02467452	Non Inferiority of Fixed Combination of Beclomethasone Dipropionate (BDP) + Formoterol Fumarate (FF) + Glycopyrronium Bromide (GB) Versus Combination of Fluticasone Furoate (FIF)/Vilanterol (VI) + Tiotropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467452	A3
119	NCT02666287	GSK961081 Alone and With Fluticasone Furoate (FF), Phase 1 (Ph1), Single Dose Regimen (SD), Repeat Dose Regimen (RD), Pharmacokinetic (PK) Study in Healthy Volunteer (HV)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666287	A3

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
120	NCT02712047	A Phase IIA FF/VI Study to Measure FeNO in Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712047	A3
121	NCT02729051	Comparative Study of Fluticasone Furoate (FF)/Umeclidinium Bromide (UMEC)/ Vilanterol (VI) Closed Therapy Versus FF/VI Plus UMEC Open Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729051	A3
122	NCT02730351	Crossover Study Comparing Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Once Daily Versus Fluticasone Propionate (FP) Twice Daily in Subjects With Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730351	A3
123	NCT02731846	A Study Comparing the Closed Triple Therapy, Open Triple Therapy and a Dual Therapy for Effect on Lung Function in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731846	A3
124	NCT02753712	A Study to Evaluate the Effect of Fluticasone/Formoterol Breath Actuated Inhaler (BAI) or Relvar® Ellipta® DPI on Ventilation Heterogeneity in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753712	A3
125	NCT02837380	A Phase I Pharmacokinetic Study of Fluticasone Furoate Umeclidinium Bromide/Vilanterol (100/62.5/25 Microgram mcg) After Single and Repeat Dose Administration From a Dry Powder Inhaler in Healthy Chinese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837380	A3
126	NCT02924688	A Phase III Parallel Group Study, Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Combination (FDC) of Fluticasone Furoate+Umeclidinium Bromide+Vilanterol (FF/UMEC/VI) With the FDC of FF/VI in Subjects With Inadequately Controlled Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924688	A3
127	NCT02989935	RELVAR Effects on Parasternal Muscle Activity, Diaphragm, and Ventilation in Severe COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989935	A3
128	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046069	A3
129	NCT03114969	Comparative Study of Error Rates Between ELLIPTA® Dry Powder Inhaler	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114969	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Bewertung
		(DPI) and Other DPIs		
130	NCT03152149	INvestigating COPD Outcomes, Genomics and Neutrophilic Inflammation With Tiotropium and Olodaterol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152149	A3
131	NCT03184987	A Long-term Safety Study of Fixed Dose Combination Therapy Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol Trifenatate in Japanese Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184987	A3
132	NCT03219255	RELVAR® 100 ELLIPTA® Special Drug Use Investigation (COPD, Long-term)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219255	A3
133	NCT03248128	Safety and Efficacy Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Fixed Dose Combination (FDC) Compared to FF Alone in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248128	A3
134	NCT03315000	Effect of Vilanterol on Methacholine Challenge Results	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315000	A3

Studienregister: EU-CTR

Tabelle 3-36: Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten Studien¹⁶

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
Suchstrategie 1				
135	2007-001713-42	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study evaluating the efficacy and safety of GW642444M administered once daily compared with placebo for 28 days in adolescent and adult subjects with persistent asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001713-42	E6
136	2008-000727-26	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000727-26	E1
137	2009-011461-84	A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Once-Daily and Fluticasone Furoate Inhalation Powder Once- Daily in Subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011461-84	E3
138	2009-012054-20	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Comparator, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Once-Daily Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder for 52 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012054-20	E3
139	2009-013063-19	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013063-19	E1
140	2009-013064-40	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	E1

¹⁶ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
141	2009-013065-25	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013065-25	E1
142	2009-013067-19	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013067-19	E1
143	2009-017669-44	Study HZA106851: A Study of the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate/GW642444 versus Placebo on the HPA Axis of Adolescent and Adult Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017669-44	E6
144	2010-019465-28	A randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover, repeat dose study comparing the effect of inhaled fluticasone furoate/GW642444M combination, GW642444M and fluticasone furoate on the allergen-induced asthmatic response in subjects with mild asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019465-28	E3
145	2010-019589-10	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate FP)/Salmeterol Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019589-10	eingeschlossen (HZA113091)
146	2010-019590-15	HZA106827: A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019590-15	E6
147	2010-019594-14	A randomised, double-blind, parallel group, multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder, Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone, and Fluticasone Propionate alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019594-14	E3
148	2010-020157-13	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020157-13	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
149	2010-020412-11	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, placebo controlled (on inhaled corticosteroid medication), multicenter study to evaluate the efficacy and safety of vilanterol inhalation powder (GW642444) and salmeterol, compared with placebo in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents uncontrolled on inhaled corticosteroids.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020412-11	E6
150	2010-020826-17	An open-label, non-randomized pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020826-17	E1
151	2010-021059-25	Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalación (FF/VI en polvo para inhalación) una vez al día en comparación con Salmeterol/Propionato de Fluticasona (PF) en polvo para inhalación dos veces al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)".	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	E1
152	2010-021638-72	HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021638-72	E1
153	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (GW685698)/vilanterol (GW642444) 100/25 µg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	E1
154	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
155	2010-023419-33	HZC112352: Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 µg en polvo para inhalación, una vez al día, en comparación con Propionato de Fluticasona/ Salmeterol 250/50 µg en polvo para inhalación, dos veces al día, en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	E1
156	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	E1
157	2011-002451-33	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily via the HandiHaler® in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	E1
158	2011-002452-13	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with the existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	E1
159	2011-005553-31	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005553-31	eingeschlossen (HZA115150)

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
160	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	E1
161	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/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	E1
162	2012-000741-12	A Randomized, Double blind, Placebo controlled, Two-Way Crossover 7-day study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Repeat Dose Inhaled GW642444 25µg in Children aged 5-11 years with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000741-12	E1
163	2012-000754-55	A randomized, double-blind, repeat dose, two period crossover study to evaluate the safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg in children aged 5 to 11 years with persistent asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000754-55	E1
164	2012-000927-42	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily on Cardiac Biventricular Function and Arterial Stiffness in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	E1
165	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 weeks in subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16	E1
166	2012-002797-32	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 200/25 mcg Inhalation Powder, Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Furoate 100 mcg Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002797-32	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
167	2012-003106-27	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	E1
168	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	E1
169	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) -Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	E1
170	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	E1
171	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1
172	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 via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35	E1
173	2013-004548-44	A 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) 100/25 mcg Once Daily Compared with Vilanterol Inhalation Powder (VI) 25 mcg Once Daily in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004548-44	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
		Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)		
174	2014-000551-81	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000551-81	eingeschlossen (HZA116492)
175	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16	E1
176	2014-001487-35	A Multinational, Multicentre, Randomised, Open-Label, Active-Controlled, 26-Week, 2-Arm, Parallel Group Study to Evaluate the Non-Inferiority of Fixed Combination of Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Plus Glycopyrronium Bromide Administered Via pMDI (CHF 5993) Versus Fixed Combination Of Fluticasone Furoate Plus Vilanterol Administered Via DPI (Relvar®) Plus Tiotropium Bromide (Spiriva®) for the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001487-35	E1
177	2014-002253-19	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, twice daily Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and twice daily Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice-daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002253-19	eingeschlossen (201378)
178	2015-000801-38	A two-arm, randomised, assessor-blind, parallel group study to evaluate the effect of fluticasone/formoterol breath actuated inhaler (BAI) and Relvar Ellipta DPI on ventilation heterogeneity in subjects with partially controlled or uncontrolled asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000801-38	E6
179	2015-004868-11	A randomised, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate /vilanterol trifenate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily compared to fluticasone propionate delivered twice daily in the treatment of asthma in adolescent and adult	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004868-11	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
		subjects of Asian ancestry currently treated with high-strength inhaled corticosteroids or mid-strength ICS/LABA combination therapy.		
180	2015-004871-59	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily for 12 weeks in the treatment of asthma in adolescent and adult subjects of Asian ancestry currently treated with low to mid-strength inhaled corticosteroid or low-strength combination therapy.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004871-59	E6
181	2015-005212-14	A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	E1
182	2016-001304-37	A Phase III, randomized, double-blind, active controlled, parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combination of FF/VI, administered once-daily via a dry powder inhaler in subjects with inadequately controlled asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	E3
183	2016-004086-87	A randomized, double-blind, parallel group, multicenter, stratified, study evaluating the efficacy and safety of once daily fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder compared to once daily fluticasone furoate inhalation powder in the treatment of asthma in participants aged 5 to 17 years old (inclusive) currently uncontrolled on inhaled corticosteroids.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004086-87	E3
184	2016-004473-41	INvestigating COPD Outcomes, Genomics and Neutrophilic Inflammation with Tiotropium and Olodaterol (INCOGNITO trial)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004473-41	E1
185	2017-001516-11	201832: A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Crossover Comparison of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Once Daily Versus Fluticasone Propionate 250 mcg Twice Daily in Adolescent and Adult Subjects with Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001516-11	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
Suchstrategie 2				
186	2009-011461-84	A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Once-Daily and Fluticasone Furoate Inhalation Powder Once- Daily in Subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011461-84	A3
187	2010-019590-15	HZA106827: A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019590-15	A3
188	2010-021059-25	Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalación (FF/VI en polvo para inhalación) una vez al día en comparación con Salmeterol/Propionato deFluticasona (PF) en polvo para inhalación dos veces al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)".	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	A3
189	2010-021638-72	HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021638-72	A3
190	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (GW685698)/vilanterol (GW642444) 100/25 µg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	A3

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
191	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	A3
192	2010-023419-33	HZC112352: Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 µg en polvo para inhalación, una vez al día, en comparación con Propionato de Fluticasona/ Salmeterol 250/50 µg en polvo para inhalación, dos veces al día, en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	A3
193	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	A3
194	2011-002451-33	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily via the HandiHaler® in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	A3
195	2011-002452-13	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with the existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	A3

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
196	2011-005553-31	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005553-31	A3
197	2012-000754-55	A randomized, double-blind, repeat dose, two period crossover study to evaluate the safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg in children aged 5 to 11 years with persistent asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000754-55	A3
198	2012-000927-42	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily on Cardiac Biventricular Function and Arterial Stiffness in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	A3
199	2012-002797-32	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 200/25 mcg Inhalation Powder, Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Furoate 100 mcg Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002797-32	A3
200	2012-003106-27	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	A3
201	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	A3
202	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) -Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	A3

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
203	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	A3
204	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 via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35	A3
205	2013-004548-44	A 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) 100/25 mcg Once Daily Compared with Vilanterol Inhalation Powder (VI) 25 mcg Once Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004548-44	A3
206	2014-000551-81	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000551-81	A3
207	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16	A3
208	2014-001487-35	A Multinational, Multicentre, Randomised, Open-Label, Active-Controlled, 26-Week, 2-Arm, Parallel Group Study to Evaluate the Non-Inferiority of Fixed Combination of Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Plus Glycopyrronium Bromide Administered Via pMDI (CHF 5993) Versus Fixed Combination Of Fluticasone Furoate Plus Vilanterol Administered Via DPI (Relvar®) Plus Tiotropium Bromide (Spiriva®) for the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001487-35	A3

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
209	2014-002253-19	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, twice daily Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and twice daily Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice-daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002253-19	A3
210	2015-000801-38	A two-arm, randomised, assessor-blind, parallel group study to evaluate the effect of fluticasone/formoterol breath actuated inhaler (BAI) and Relvar Ellipta DPI on ventilation heterogeneity in subjects with partially controlled or uncontrolled asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000801-38	A3
211	2015-004868-11	A randomised, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily compared to fluticasone propionate delivered twice daily in the treatment of asthma in adolescent and adult subjects of Asian ancestry currently treated with high-strength inhaled corticosteroids or mid-strength ICS/LABA combination therapy.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004868-11	A3
212	2015-004871-59	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily for 12 weeks in the treatment of asthma in adolescent and adult subjects of Asian ancestry currently treated with low to mid-strength inhaled corticosteroid or low-strength combination therapy.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004871-59	A3
213	2015-005212-14	A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	A3
214	2016-001304-37	A Phase III, randomized, double-blind, active controlled, parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combination of FF/VI, administered once-daily via a dry powder inhaler in subjects with inadequately controlled asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	A3

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Bewertung
215	2016-004086-87	A randomized, double-blind, parallel group, multicenter, stratified, study evaluating the efficacy and safety of once daily fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder compared to once daily fluticasone furoate inhalation powder in the treatment of asthma in participants aged 5 to 17 years old (inclusive) currently uncontrolled on inhaled corticosteroids.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004086-87	A3
216	2016-004473-41	INvestigating COPD Outcomes, Genomics and Neutrophilic Inflammation with Tiotropium and Olodaterol (INCOGNITO trial)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004473-41	A3
217	2017-001516-11	201832: A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Crossover Comparison of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Once Daily Versus Fluticasone Propionate 250 mcg Twice Daily in Adolescent and Adult Subjects with Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001516-11	A3

Studienregister: ICTRP WHO

Tabelle 3-37: Liste der im Studienregister ICTRP WHO identifizierten Studien¹⁷

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
Suchstrategie 1				
218	EUCTR2010-019590-15-DE	HZA106827: A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019590-15	E6
219	EUCTR2010-020826-17-CZ	An open-label, non-randomized pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020826-17	E1
220	EUCTR2010-021059-25-ES	Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalación (FF/VI en polvo para inhalación) una vez al día en comparación con Salmeterol/Propionato de Fluticasona (PF) en polvo para inhalación dos veces al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)".	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	E1
221	EUCTR2010-023091-10-DE	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/ vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	E1

¹⁷ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
222	EUCTR2010-023418-29-CZ	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	E1
223	EUCTR2010-023419-33-ES	HZC112352:Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 µg en polvo para inhalación, una vez al día, en comparación con Propionato de Fluticasona/ Salmeterol 250/50 µg en polvo para inhalación, dos veces al día, en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	E1
224	EUCTR2010-024435-16-DE	12 week Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	E1
225	EUCTR2011-002451-33-PL	A 12-week study to test lung function in people with COPD and who have or at risk for cardiovascular disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	E1
226	EUCTR2011-002452-13-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	E1
227	EUCTR2011-005553-31-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing Asthma maintenance therapy alone in subjects with Asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005553-31	eingeschlossen (HZA115150)

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
228	EUCTR2012-000524-18-CZ	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	E1
229	EUCTR2012-000525-45-GR	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	E1
230	EUCTR2012-000754-55-Outside-EU/EEA	A study to see if it is safe to give a new asthma controller drug and a new asthma reliever drug together (called fluticasone furoate/ vilanterol) to 5 to 11 year old children with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000754-55	E1
231	EUCTR2012-000927-42-GB	Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD, and the effects of Reducing Lung Over-Inflation on the Heart	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	E1
232	EUCTR2012-002156-16-RO	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16	E1
233	EUCTR2012-002797-32-DE	Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination and Fluticasone Furoate in Adult and Adolescent Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002797-32	E6
234	EUCTR2012-003106-27-DE	A Fluticasone Furoate/Vilanterol 12-Week Study to test lung function in people with Chronic Bronchitis and/or Emphysema	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	E1
235	EUCTR2012-004801-28-DE	Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	E1
236	EUCTR2013-002238-19-RO	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD – Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	E1
237	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
			002239-44	
238	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1
239	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35	E1
240	EUCTR2013-004548-44-BG	A 12-week study to test lung function in people with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004548-44	E1
241	EUCTR2014-000551-81-DE	Efficacy study to evaluate fluticasone furoate /vilanterol Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000551-81	eingeschlossen (HZA116492)
242	EUCTR2014-001487-35-SE	A study to evaluate whether a new inhaled medicine (combination of beclometasone plus formoterol plus glycopyrronium) works as well as a combination of licensed medicines (combination of fluticasone plus vilanterol and tiotropium) in patient with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001487-35	E1
243	EUCTR2014-002253-19-ES	Study to compare Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 once-daily and Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 twice-daily in adult and adolescent subjects with persistent asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002253-19	eingeschlossen (201378)
244	EUCTR2015-000801-38-SE	A study to compare the effects of fluticasone / formoterol BAI against Relvar® Ellipta® dry powder inhaler (DPI) on asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000801-38	E6
245	EUCTR2015-004868-11-Outside-EU/EEA	Comparison of the efficacy and safety of asthma treatments; fluticasone furoate/vilanterol trifenate and fluticasone propionate.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004868-11	E6

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
246	EUCTR2015-004871-59-Outside-EU/EEA	Comparison of safety and efficacy of asthma treatments; fluticasone furoate/vilanterol trifrenatate and inhaled corticosteroid combination therapy, in patients with Asian ancestry.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004871-59	E6
247	EUCTR2015-005212-14-ES	A 24 week study comparing 'closed' triple therapy delivered as FF/UMEC/VI vs 'open' triple therapy delivered as FF/VI + UMEC in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	E1
248	EUCTR2016-001304-37-DE	A study to compare triple therapy versus dual therapy in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	E3
249	EUCTR2016-004086-87-DE	A study to evaluate the safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol combination compared to fluticasone furoate in the treatment of asthma in participants (aged 5 to 17 years old inclusive).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004086-87	E3
250	EUCTR2017-001516-11-Outside-EU/EEA	FF/VI vs FP, Ph 4, Asthma, exercise	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001516-11	E6
251	JPRN-UMIN000015609	Comparison of clinical efficacy between twice-daily formoterol/budesonide combinations and once-daily fluticasone furoate/vilanterol in bronchial asthma	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018104	E6
252	JPRN-UMIN000017042	Budesonide/formoterol maintenance reliever therapy versus fluticasone furoate /vilanterol fixed-dose treatment of asthma on airway inflammation with adult asthma in 4-week treatment; Open-label, randomized, parallel-group comparative study	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019763	E6
253	NCT00625196	Comparing Two Respiratory Drugs in Combination and Separately From a Novel Inhaler Device in Healthy Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00625196	E1
254	NCT01128569	Randomised Study Comparing the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI; GW642444M) Combination and FF on an Allergen Induced Asthmatic Response	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01128569	E3
255	NCT01134042	Study HZA106829: Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adult and Adolescent Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01134042	E3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
256	NCT01147848	HZA113091 Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adults and Adolescents	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147848	eingeschlossen (HZA113091)
257	NCT01165138	Study HZA106827: Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adult and Adolescent Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165138	E6
258	NCT01213849	Dose Proportionality Study: Blood Levels of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Different Doses of FF/VI Via an Inhaler	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01213849	E1
259	NCT01287065	A Study in Asthmatic Patients to Determine if There is Any Difference in Dosing With Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder in the Morning or Evening on Lung Function	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01287065	E6
260	NCT01313676	Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol on Survival in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01313676	E1
261	NCT01323621	Study Evaluating the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323621	E1
262	NCT01323634	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323634	E1
263	NCT01336608	A 24-week Arterial Stiffness Study With Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01336608	E1
264	NCT01342913	A Study to Evaluate the 24 Hour Spirometric Effect (FEV1) of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (100mcg Fluticasone Furoate (FF)/25mcg Vilanterol (VI)) Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate Inhalation Powder (50mcg Salmeterol/500mcg Fluticasone Propionate (FP))	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01342913	E1
265	NCT01376245	A 24-week Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder in Subjects of Asian Ancestry With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01376245	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
266	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fluticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395888	E1
267	NCT01435902	A Study of a New Asthma Medicine in Asthmatics Whose Asthma Worsens With Exercise	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01435902	E6
268	NCT01453023	Inhaled Fluticasone Furoate/Vilanterol Safety and Tolerability, PK and PD Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01453023	E1
269	NCT01485445	Bioequivalence Study to Compare Fluticasone Furoate (FF) 1-strip Inhaler With FF 2-strip Inhaler and With FF/Vilanterol Combination	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485445	E1
270	NCT01498653	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498653	E6
271	NCT01498679	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498679	E6
272	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551758	E1
273	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573624	E6
274	NCT01573767	Dose-ranging Study of Vilanterol (VI) Inhalation Powder in Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573767	E1
275	NCT01627327	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Once Daily in Subjects With COPD Who Have or Are At Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01627327	E1
276	NCT01686633	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) 200/25 Microgram (mcg) , FF/VI 100/25 mcg, and FF 100 mcg in Adults and Adolescents With Persistent Asthma.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01686633	E6

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
277	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691547	E1
278	NCT01691885	RELOVAIR® Lung Deflation Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691885	E1
279	NCT01706198	An Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706198	eingeschlossen (HZA115150)
280	NCT01706328	A Study to Assess the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706328	E1
281	NCT01711463	Relovair PD PK in Chinese Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711463	E1
282	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01817764	E1
283	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)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822899	E1
284	NCT01837316	A Study to Assess the Bronchodilator Effect of a Single Dose of Fluticasone Furoate (FF)/ Vilanterol (VI) 100/25 Micrograms (mcg) Combination When Administered in Adult Patients With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01837316	E6
285	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01879410	E1
286	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01894386	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
287	NCT01957150	Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01957150	E1
288	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)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01957163	E1
289	NCT02094937	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF) 100 mcg Once Daily With Fluticasone Propionate (FP) 250 mcg Twice Daily (BD) and FP 100 mcg BD in Well-controlled Asthmatic Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094937	E6
290	NCT02105974	Study Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) Compared With Vilanterol Inhalation Powder (VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105974	E1
291	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	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02119286	E1
292	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)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164513	E1
293	NCT02301975	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 Microgram (mcg) Inhalation Powder, Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in Adults and Adolescents With Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02301975	eingeschlossen (201378)
294	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)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02345161	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
295	NCT02446418	A Study to Compare the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder With Usual Inhaled Corticosteroids (ICS)/Long Acting Beta Agonists (LABA) in Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446418	eingeschlossen (HZA116492)
296	NCT02666287	GSK961081 Alone and With Fluticasone Furoate (FF), Phase 1 (Ph1), Single Dose Regimen (SD), Repeat Dose Regimen (RD), Pharmacokinetic (PK) Study in Healthy Volunteer (HV)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666287	E1
297	NCT02712047	A Phase IIA FF/VI Study to Measure FeNO in Asthmatic Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02712047	E6
298	NCT02729051	Comparative Study of Fluticasone Furoate(FF)/Umeclidinium Bromide (UMEC)/ Vilanterol (VI) Closed Therapy Versus FF/VI Plus UMEC Open Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729051	E1
299	NCT02730351	Crossover Study Comparing Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Once Daily Versus Fluticasone Propionate (FP) Twice Daily in Subjects With Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02730351	E6
300	NCT02731846	A Study Comparing the Closed Triple Therapy, Open Triple Therapy and a Dual Therapy for Effect on Lung Function in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731846	E1
301	NCT02837380	A Phase I Pharmacokinetic Study of Fluticasone Furoate /Umeclidinium Bromide/Vilanterol (100/62.5/25 Microgram [mcg]) After Single and Repeat Dose Administration From a Dry Powder Inhaler in Healthy Chinese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02837380	E1
302	NCT02924688	A Phase III Parallel Group Study, Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Combination (FDC) of Fluticasone Furoate+Umeclidinium Bromide+Vilanterol (FF/UMEC/VI) With the FDC of FF/VI in Subjects With Inadequately Controlled Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924688	E3
303	NCT03152149	INvestigating COPD Outcomes, Genomics and Neutrophilic Inflammation With Tiotropium and Olodaterol	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03152149	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
304	NCT03184987	A Long-term Safety Study of Fixed Dose Combination Therapy Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol Trifenatate in Japanese Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184987	E5
305	NCT03248128	Safety and Efficacy Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Fixed Dose Combination (FDC) Compared to FF Alone in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248128	E3
306	NCT03315000	Effect of Vilanterol on Methacholine Challenge Results	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315000	E6
307	PER-024-12	HZCL13782: A CLÍNICAL OUTCOMES STUDY TO COMPARE THE EFFECT OF FLUTICASONE FUROATE/VILANTEROL INHALATION POWDER 100/25 MCG WITH PLACEBO ON SURVIVAL IN SUBJECTS WITH MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) AND A HISTORY OF OR AT INCREASED RISK FOR CARDIOVASCULAR DISEASE.	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-12	E1
308	PER-042-14	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	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=042-14	E1
309	PER-125-11	A DOSE-RANGING STUDY OF VILANTEROL (VI) INHALATION POWDER IN CHILDREN AGED 5-11 YEARS WITH ASTHMA ON A BACKGROUND OF INHALED CORTICOSTEROID THERAPY	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=125-11	E1
310	PER-125-12	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	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=125-12	E1
Suchstrategie 2				

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
311	EUCTR2008-000727-26-SE	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000727-26	E1
312	EUCTR2009-011461-84-DE	A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Once-Daily and Fluticasone Furoate Inhalation Powder Once- Daily in Subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011461-84	E3
313	EUCTR2009-012054-20-DE	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Comparator, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Once-Daily Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder for 52 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012054-20	E3
314	EUCTR2009-013063-19-DE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013063-19	E1
315	EUCTR2009-013064-40-SE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	E1
316	EUCTR2009-013065-25-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013065-25	E1
317	EUCTR2009-013067-19-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013067-19	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
318	EUCTR2009-016581-80-DE	A randomised, double-blind, placebo-controlled, three-way crossover, repeat dose pilot study comparing the effect of inhaled fluticasone furoate/GW642444M combination and fluticasone furoate on the allergen-induced early asthmatic response in subjects with mild asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016581-80	E3
319	EUCTR2009-017669-44-DE	Study HZA106851: A Study of the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate/GW642444 versus Placebo on the HPA Axis of Adolescent and Adult Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017669-44	E6
320	EUCTR2010-019465-28-SE	A randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover, repeat dose study comparing the effect of inhaled fluticasone furoate/GW642444M combination, GW642444M and fluticasone furoate on the allergen-induced asthmatic response in subjects with mild asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019465-28	E3
321	EUCTR2010-019589-10-NL	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate (FP)/Salmeterol Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019589-10	eingeschlossen (HZA113091)
322	EUCTR2010-019590-15-DE	HZA106827: A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019590-15	A3
323	EUCTR2010-019594-14-DE	A randomised, double-blind, parallel group, multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder, Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone, and Fluticasone Propionate alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019594-14	E3
324	EUCTR2010-020157-13-CZ	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020157-13	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
325	EUCTR2010-020157-13-SK	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020157-13	E1
326	EUCTR2010-020826-17-CZ	An open-label, non-randomized pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020826-17	A3
327	EUCTR2010-021059-25-ES	Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalación (FF/VI en polvo para inhalación) una vez al día en comparación con Salmeterol/Propionato de Fluticasona (PF) en polvo para inhalación dos veces al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)".	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	A3
328	EUCTR2010-023091-10-DE	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/ vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	A3
329	EUCTR2010-023418-29-CZ	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	A3
330	EUCTR2010-023419-33-ES	HZC112352: Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 µg en polvo para inhalación, una vez al día, en comparación con Propionato de Fluticasona/ Salmeterol 250/50 µg en polvo para inhalación,	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
		dos veces al día, en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).		
331	EUCTR2010-024435-16-DE	12 week Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	A3
332	EUCTR2011-002451-33-PL	A 12-week study to test lung function in people with COPD and who have or at risk for cardiovascular disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	A3
333	EUCTR2011-002452-13-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	A3
334	EUCTR2011-005553-31-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing Asthma maintenance therapy alone in subjects with Asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005553-31	A3
335	EUCTR2012-000524-18-CZ	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	A3
336	EUCTR2012-000525-45-GR	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	A3
337	EUCTR2012-000927-42-GB	Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD, and the effects of Reducing Lung Over-Inflation on the Heart	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
338	EUCTR2012-002156-16-RO	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16	A3
339	EUCTR2012-002797-32-DE	Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination and Fluticasone Furoate in Adult and Adolescent Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002797-32	A3
340	EUCTR2012-003106-27-DE	A Fluticasone Furoate/Vilanterol 12-Week Study to test lung function in people with Chronic Bronchitis and/or Emphysema	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	A3
341	EUCTR2012-004801-28-DE	Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	A3
342	EUCTR2013-002238-19-RO	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD – Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	A3
343	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	A3
344	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	A3
345	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35	A3
346	EUCTR2013-004548-44-BG	A 12-week study to test lung function in people with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004548-44	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
			004548-44	
347	EUCTR2014-000551-81-DE	Efficacy study to evaluate fluticasone furoate /vilanterol Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000551-81	A3
348	EUCTR2014-002253-19-ES	Study to compare Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 once-daily and Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 twice-daily in adult and adolescent subjects with persistent asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002253-19	A3
349	EUCTR2015-004871-59-Outside-EU/EEA	Comparison of safety and efficacy of asthma treatments; fluticasone furoate/vilanterol trifrenatate and inhaled corticosteroid combination therapy, in patients with Asian ancestry.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004871-59	A3
350	EUCTR2015-005212-14-ES	A 24 week study comparing 'closed' triple therapy delivered as FF/UMEC/VI vs 'open' triple therapy delivered as FF/VI + UMEC in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	A3
351	EUCTR2016-001304-37-DE	A study to compare triple therapy versus dual therapy in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	A3
352	EUCTR2016-004086-87-DE	A study to evaluate the safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol combination compared to fluticasone furoate in the treatment of asthma in participants (aged 5 to 17 years old inclusive).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004086-87	A3
353	NCT01009463	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01009463	E1
354	NCT01017952	A Study to Evaluate Annual Rate of Exacerbations and Safety of 3 Dosage Strengths of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01017952	E1
355	NCT01018186	Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Long-Term Safety Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01018186	E3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
356	NCT01053988	A 6-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01053988	E1
357	NCT01054885	Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01054885	E1
358	NCT01072149	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic (PK), and Pharmacodynamic (PD) Profiles of 3 Doses of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder at the End of a 28-day Treatment Period in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Compared to Placebo	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01072149	E1
359	NCT01086384	Asthma Exacerbation Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01086384	E3
360	NCT01086410	Safety Study of the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate/GW642444 on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01086410	E6
361	NCT01134042	Study HZA106829: Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adult and Adolescent Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01134042	A3
362	NCT01147848	HZA113091 Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adults and Adolescents	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147848	A3
363	NCT01165125	A Drug Interaction Study With Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Ketoconazole	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165125	E1
364	NCT01165138	Study HZA106827: Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adult and Adolescent Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165138	A3
365	NCT01192191	A Long-term Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 in Japanese Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01192191	E1
366	NCT01209026	Corrected QT (QTc) Study With Fluticasone Furoate and GW642444	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01209026	E1

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
367	NCT01244984	A Long-term Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 and FF in Japanese Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01244984	E5
368	NCT01299558	Study to Look at and Compare How Inhaled and Intravenous Fluticasone Furoate and GW642444 Are Processed by the Body in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01299558	E1
369	NCT01323621	Study Evaluating the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323621	A3
370	NCT01323634	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323634	A3
371	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fluticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395888	A3
372	NCT01498653	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498653	A3
373	NCT01498679	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498679	A3
374	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551758	A3
375	NCT01706198	An Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706198	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
376	NCT02446418	A Study to Compare the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder With Usual Inhaled Corticosteroids (ICS)/Long Acting Beta Agonists (LABA) in Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446418	A3
Suchstrategie 3				
377	EUCTR2010-024435-16-DE	12 week Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	A3
378	EUCTR2011-002452-13-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	A3
379	EUCTR2011-005553-31-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing Asthma maintenance therapy alone in subjects with Asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005553-31	A3
380	EUCTR2012-000927-42-GB	Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD, and the effects of Reducing Lung Over-Inflation on the Heart	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	A3
381	EUCTR2012-002797-32-DE	Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination and Fluticasone Furoate in Adult and Adolescent Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002797-32	A3
382	EUCTR2012-003106-27-DE	A Fluticasone Furoate/Vilanterol 12-Week Study to test lung function in people with Chronic Bronchitis and/or Emphysema	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	A3
383	EUCTR2012-004801-28-DE	Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
		Disease (COPD)		
384	EUCTR2013-002238-19-RO	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD – Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	A3
385	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	A3
386	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	A3
387	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35	A3
388	EUCTR2013-004548-44-BG	A 12-week study to test lung function in people with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004548-44	A3
389	EUCTR2014-000551-81-DE	Efficacy study to evaluate fluticasone furoate /vilanterol Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000551-81	A3
390	EUCTR2014-002253-19-ES	Study to compare Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 once-daily and Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 twice-daily in adult and adolescent subjects with persistent asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002253-19	A3
391	EUCTR2015-004871-59-Outside-EU/EEA	Comparison of safety and efficacy of asthma treatments; fluticasone furoate/ vilanterol trifrenatate and inhaled corticosteroid combination therapy, in patients with Asian ancestry.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004871-59	A3
392	EUCTR2015-	A 24 week study comparing 'closed' triple therapy delivered as FF/UMEC/VI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
	005212-14-ES	vs 'open' triple therapy delivered as FF/VI + UMEC in COPD patients.	search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	
393	EUCTR2016-001304-37-DE	A study to compare triple therapy versus dual therapy in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	A3
394	EUCTR2016-004086-87-DE	A study to evaluate the safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol combination compared to fluticasone furoate in the treatment of asthma in participants (aged 5 to 17 years old inclusive).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004086-87	A3
395	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fluticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395888	A3
396	NCT01498653	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498653	A3
397	NCT01498679	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498679	A3
398	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551758	A3
399	NCT01706198	An Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706198	A3
400	NCT02446418	A Study to Compare the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder With Usual Inhaled Corticosteroids (ICS)/Long Acting Beta Agonists (LABA) in Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446418	A3
Suchstrategie 4				

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
401	EUCTR2008-000727-26-SE	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000727-26	A3
402	EUCTR2009-011461-84-DE	A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Once-Daily and Fluticasone Furoate Inhalation Powder Once- Daily in Subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011461-84	A3
403	EUCTR2009-012054-20-DE	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Comparator, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Once-Daily Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder for 52 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012054-20	A3
404	EUCTR2009-013063-19-DE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013063-19	A3
405	EUCTR2009-013064-40-SE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	A3
406	EUCTR2009-013065-25-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013065-25	A3
407	EUCTR2009-013067-19-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013067-19	A3
408	EUCTR2009-	A randomised, double-blind, placebo-controlled, three-way crossover, repeat dose pilot study comparing the effect of inhaled fluticasone	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
	016581-80-DE	furoate/GW642444M combination and fluticasone furoate on the allergen-induced early asthmatic response in subjects with mild asthma	016581-80	
409	EUCTR2009-017669-44-DE	Study HZA106851: A Study of the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate/GW642444 versus Placebo on the HPA Axis of Adolescent and Adult Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017669-44	A3
410	EUCTR2010-019465-28-SE	A randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover, repeat dose study comparing the effect of inhaled fluticasone furoate/GW642444M combination, GW642444M and fluticasone furoate on the allergen-induced asthmatic response in subjects with mild asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019465-28	A3
411	EUCTR2010-019589-10-NL	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate (FP)/Salmeterol Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019589-10	A3
412	EUCTR2010-019594-14-DE	A randomised, double-blind, parallel group, multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder, Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone, and Fluticasone Propionate alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019594-14	A3
413	EUCTR2010-020157-13-CZ	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020157-13	A3
414	EUCTR2010-020157-13-SK	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020157-13	A3
415	EUCTR2010-024435-16-DE	12 week Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	A3
416	EUCTR2011-	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
	002452-13-GB	once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	
417	EUCTR2011-005553-31-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing Asthma maintenance therapy alone in subjects with Asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005553-31	A3
418	EUCTR2012-000927-42-GB	Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD, and the effects of Reducing Lung Over-Inflation on the Heart	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	A3
419	EUCTR2012-002797-32-DE	Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination and Fluticasone Furoate in Adult and Adolescent Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002797-32	A3
420	EUCTR2012-003106-27-DE	A Fluticasone Furoate/Vilanterol 12-Week Study to test lung function in people with Chronic Bronchitis and/or Emphysema	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	A3
421	EUCTR2012-004801-28-DE	Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	A3
422	EUCTR2013-002238-19-RO	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD – Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	A3
423	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	A3
424	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
		budesonide/formoterol in subjects with COPD	003073-10	
425	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35	A3
426	EUCTR2013-004548-44-BG	A 12-week study to test lung function in people with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004548-44	A3
427	EUCTR2014-000551-81-DE	Efficacy study to evaluate fluticasone furoate /vilanterol Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000551-81	A3
428	EUCTR2014-002253-19-ES	Study to compare Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 once-daily and Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 twice-daily in adult and adolescent subjects with persistent asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002253-19	A3
429	EUCTR2015-004871-59-Outside-EU/EEA	Comparison of safety and efficacy of asthma treatments; fluticasone furoate/ vilanterol trifrenatate and inhaled corticosteroid combination therapy, in patients with Asian ancestry.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004871-59	A3
430	EUCTR2015-005212-14-ES	A 24 week study comparing 'closed' triple therapy delivered as FF/UMEC/VI vs 'open' triple therapy delivered as FF/VI + UMEC in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	A3
431	EUCTR2016-001304-37-DE	A study to compare triple therapy versus dual therapy in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	A3
432	EUCTR2016-004086-87-DE	A study to evaluate the safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol combination compared to fluticasone furoate in the treatment of asthma in participants (aged 5 to 17 years old inclusive).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004086-87	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
433	NCT00731822	A Study To Assess Single Dosage Strength Of GW685698/GW642444 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00731822	E1
434	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fluticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395888	A3
435	NCT01498653	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498653	A3
436	NCT01498679	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498679	A3
437	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551758	A3
438	NCT01706198	An Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706198	A3
439	NCT02446418	A Study to Compare the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder With Usual Inhaled Corticosteroids (ICS)/Long Acting Beta Agonists (LABA) in Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446418	A3
Suchstrategie 5				
440	EUCTR2010-021059-25-ES	Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalación (FF/VI en polvo para inhalación) una vez al día en comparación con Salmeterol/Propionato de Fluticasona (PF) en polvo para inhalación dos veces al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
		Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)".		
441	EUCTR2010-023418-29-CZ	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	A3
442	EUCTR2010-023419-33-ES	HZC112352:Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 µg en polvo para inhalación, una vez al día, en comparación con Propionato de Fluticasona/ Salmeterol 250/50 µg en polvo para inhalación, dos veces al día, en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	A3
443	EUCTR2011-002451-33-PL	A 12-week study to test lung function in people with COPD and who have or at risk for cardiovascular disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	A3
444	EUCTR2011-002452-13-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	A3
445	EUCTR2011-005553-31-GB	Study to evaluate the effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with existing Asthma maintenance therapy alone in subjects with Asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005553-31	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
446	EUCTR2012-000754-55-Outside-EU/EEA	A study to see if it is safe to give a new asthma controller drug and a new asthma reliever drug together (called fluticasone furoate/ vilanterol) to 5 to 11 year old children with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000754-55	A3
447	EUCTR2012-002797-32-DE	Efficacy/Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination and Fluticasone Furoate in Adult and Adolescent Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002797-32	A3
448	EUCTR2012-003106-27-DE	A Fluticasone Furoate/Vilanterol 12-Week Study to test lung function in people with Chronic Bronchitis and/or Emphysema	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	A3
449	EUCTR2012-004801-28-DE	Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	A3
450	EUCTR2013-002238-19-RO	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD – Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	A3
451	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	A3
452	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003075-35	A3
453	EUCTR2013-004548-44-BG	A 12-week study to test lung function in people with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004548-44	A3
454	EUCTR2014-000551-81-DE	Efficacy study to evaluate fluticasone furoate /vilanterol Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
		usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	000551-81	
455	EUCTR2014-001487-35-SE	A study to evaluate whether a new inhaled medicine (combination of beclometasone plus formoterol plus glycopyrronium) works as well as a combination of licensed medicines (combination of fluticasone plus vilanterol and tiotropium) in patient with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001487-35	A3
456	EUCTR2014-002253-19-ES	Study to compare Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 once-daily and Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 twice-daily in adult and adolescent subjects with persistent asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002253-19	A3
457	EUCTR2015-000801-38-SE	A study to compare the effects of fluticasone / formoterol BAI against Relvar® Ellipta® dry powder inhaler (DPI) on asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000801-38	A3
458	EUCTR2015-004868-11-Outside-EU/EEA	Comparison of the efficacy and safety of asthma treatments; fluticasone furoate/vilanterol trifenate and fluticasone propionate.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004868-11	A3
459	EUCTR2015-004871-59-Outside-EU/EEA	Comparison of safety and efficacy of asthma treatments; fluticasone furoate/vilanterol trifenate and inhaled corticosteroid combination therapy, in patients with Asian ancestry.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004871-59	A3
460	EUCTR2015-005212-14-ES	A 24 week study comparing 'closed' triple therapy delivered as FF/UMEC/VI vs 'open' triple therapy delivered as FF/VI + UMEC in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	A3
461	EUCTR2016-001304-37-DE	A study to compare triple therapy versus dual therapy in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	A3
462	EUCTR2016-004086-87-DE	A study to evaluate the safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol combination compared to fluticasone furoate in the treatment of asthma in participants (aged 5 to 17 years old inclusive).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004086-87	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
463	EUCTR2017-001516-11-Outside-EU/EEA	FF/VI vs FP, Ph 4, Asthma, exercise	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001516-11	A3
464	JPRN-UMIN000014191	Effect of RELVAR on asthma COPD overlap syndrome	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016526	E1
465	JPRN-UMIN000025040	A randomized open-label positive-controlled crossover study of clinical efficacy of different type of inhaler devices for asthmatics with eosinophilic rhinosinusitis	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028816	E6
466	JPRN-UMIN000029379	Rapid effect of Flutiform on pulmonary function compared with Relvar and Symbicort	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033576	E3
467	NCT01213849	Dose Proportionality Study: Blood Levels of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Different Doses of FF/VI Via an Inhaler	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01213849	A3
468	NCT01323621	Study Evaluating the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323621	A3
469	NCT01323634	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323634	A3
470	NCT01342913	A Study to Evaluate the 24 Hour Spirometric Effect (FEV1) of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (100mcg Fluticasone Furoate (FF)/25mcg Vilanterol (VI)) Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate Inhalation Powder (50mcg Salmeterol/500mcg Fluticasone Propionate (FP))	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01342913	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
471	NCT01498653	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498653	A3
472	NCT01498679	Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate in the Treatment of Asthma in Adolescent and Adult Subjects of Asian Ancestry.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498679	A3
473	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551758	A3
474	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573624	A3
475	NCT01627327	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Once Daily in Subjects With COPD Who Have or Are At Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01627327	A3
476	NCT01686633	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) 200/25 Microgram (mcg) , FF/VI 100/25 mcg, and FF 100 mcg in Adults and Adolescents With Persistent Asthma.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01686633	A3
477	NCT01706328	A Study to Assess the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706328	A3
478	NCT01837316	A Study to Assess the Bronchodilator Effect of a Single Dose of Fluticasone Furoate (FF)/ Vilanterol (VI) 100/25 Micrograms (mcg) Combination When Administered in Adult Patients With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01837316	A3
479	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01894386	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
		Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses		
480	NCT01957150	Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01957150	A3
481	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)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01957163	A3
482	NCT02094937	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF) 100 mcg Once Daily With Fluticasone Propionate (FP) 250 mcg Twice Daily (BD) and FP 100 mcg BD in Well-controlled Asthmatic Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094937	A3
483	NCT02105974	Study Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) Compared With Vilanterol Inhalation Powder (VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105974	A3
484	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	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02119286	A3
485	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)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164513	A3
486	NCT02712047	A Phase IIA FF/VI Study to Measure FeNO in Asthmatic Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02712047	A3
487	NCT02729051	Comparative Study of Fluticasone Furoate(FF)/Umeclidinium Bromide (UMEC)/ Vilanterol (VI) Closed Therapy Versus FF/VI Plus UMEC Open Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729051	A3
488	NCT02731846	A Study Comparing the Closed Triple Therapy, Open Triple Therapy and a	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731846	A3

Nr.	Register ID (ICTRP WHO)	Titel	URL	Bewertung
		Dual Therapy for Effect on Lung Function in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)		
489	NCT02837380	A Phase I Pharmacokinetic Study of Fluticasone Furoate /Umeclidinium Bromide/Vilanterol (100/62.5/25 Microgram [mcg]) After Single and Repeat Dose Administration From a Dry Powder Inhaler in Healthy Chinese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02837380	A3
490	NCT02924688	A Phase III Parallel Group Study, Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Combination (FDC) of Fluticasone Furoate+Umeclidinium Bromide+Vilanterol (FF/UMEC/VI) With the FDC of FF/VI in Subjects With Inadequately Controlled Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924688	A3
491	NCT02989935	RELVAR Effects on Parasternal Muscle Activity, Diaphragm, and Ventilation in Severe COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02989935	E1
492	NCT03219255	RELVAR® 100 ELLIPTA® Special Drug Use Investigation (COPD, Long-term)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219255	E1
493	NCT03248128	Safety and Efficacy Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Fixed Dose Combination (FDC) Compared to FF Alone in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248128	A3
494	PER-024-12	HZCL13782: A CLÍNICAL OUTCOMES STUDY TO COMPARE THE EFFECT OF FLUTICASONE FUROATE/VILANTEROL INHALATION POWDER 100/25 MCG WITH PLACEBO ON SURVIVAL IN SUBJECTS WITH MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) AND A HISTORY OF OR AT INCREASED RISK FOR CARDIOVASCULAR DISEASE.	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-12	A3
495	PER-042-14	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	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=042-14	A3

Studienregister: Pharmnet.Bund

Tabelle 3-38: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten Studien¹⁸

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Bewertung
Suchstrategie 1			
496	2010-020412-11	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, placebo controlled (on inhaled corticosteroid medication), multicenter study to evaluate the efficacy and safety of vilanterol inhalation powder (GW642444) and salmeterol, compared with placebo in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents uncontrolled on inhaled corticosteroids	E6
497	2010-021059-25	A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
498	2010-021638-72	HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease	E1
499	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/ vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
500	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
501	2010-023419-33	HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1

¹⁸ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Bewertung
502	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
503	2012-000524-18	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	E1
504	2012-002797-32	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 200/25 mcg Inhalation Powder, Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Furoate 100 mcg Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents	E6
505	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
506	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	E1
507	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 via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	E1
508	2014-000551-81	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta(TM) compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	eingeschlossen (HZA116492)
509	2014-002253-19	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, twice daily Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and twice daily Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice-daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist	eingeschlossen (201378)

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Bewertung
Suchstrategie 2			
510	2007-001713-42	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study evaluating the efficacy and safety of GW642444M administered once daily compared with placebo for 28 days in adolescent and adult subjects with persistent asthma	E6
511	2009-011461-84	A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Once-Daily and Fluticasone Furoate Inhalation Powder Once- Daily in Subjects with Asthma	E3
512	2009-012054-20	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Comparator, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Once-Daily Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder for 52 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Asthma	E3
513	2009-013063-19	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
514	2009-013064-40	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
515	2009-013065-25	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
516	2009-013067-19	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E1
517	2009-017669-44	Study HZA106851: A Study of the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate/GW642444 versus Placebo on the HPA Axis of Adolescent and Adult Asthmatics	E6
518	2010-019590-15	HZA106827: A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents	E6

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Bewertung
519	2010-019594-14	A randomised, double-blind, parallel group, multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder, Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone, and Fluticasone Propionate alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents	E3
520	2010-020412-11	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, placebo controlled (on inhaled corticosteroid medication), multicenter study to evaluate the efficacy and safety of vilanterol inhalation powder (GW642444) and salmeterol, compared with placebo in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents uncontrolled on inhaled corticosteroids	A3
521	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
522	2014-000551-81	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta(TM) compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	A3
Suchstrategie 3			
523	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
524	2014-000551-81	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta(TM) compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	A3
Suchstrategie 4			
525	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
526	2014-000551-81	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta(TM) compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	A3
Suchstrategie 5			

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Bewertung
527	2010-021059-25	A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
528	2010-021638-72	HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease	A3
529	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/ vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
530	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
531	2010-023419-33	HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
532	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
533	2012-002797-32	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 200/25 mcg Inhalation Powder, Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Furoate 100 mcg Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents	A3
534	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A3
535	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	A3

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Bewertung
536	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 via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	A3
537	2014-000551-81	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta(TM) compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma	A3
538	2014-002253-19	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, twice daily Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and twice daily Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice-daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist	A3
539	2016-001304-37	A Phase III, randomized, double-blind, active controlled, parallelgroup study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combination of FF/VI, administered once-daily via a dry powder inhaler in subjects with inadequately controlled asthma	E3

Tabelle 3-39: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])
HZA115150 (SLS Asthma)	nein	ja	nein	ja (³⁸ GSK, 2017)	ja (¹⁶ Woodcock, et al., 2017)	ja (³⁹ ClinicalTrials.gov, 2017) (⁴⁰ EUCTR, 2012) (⁴¹ ICTRP, 2015) (⁴² ICTRP, 2017)
HZA116492 (Fregate)	nein	ja	nein	nein ¹⁹	nein	ja (⁴³ ClinicalTrials.gov, 2017) (⁴⁴ EUCTR, 2016) (⁴⁵ ICTRP, 2017) (⁴⁶ ICTRP, 2017) (⁴⁷ PharmNet .Bund, 2017)
HZA113091	ja	ja	nein	ja (⁴⁸ GSK, 2012)	ja (³³ Woodcock, et al., 2013)	ja (⁴⁹ ClinicalTrials.gov, 2017) (⁵⁰ EUCTR, 2010) (⁵¹ ICTRP, 2017) (⁵² ICTRP, 2012)
201378	ja	ja	nein	ja (⁵³ GSK, 2017)	ja (³² Bernstein, et al., 2017)	ja (⁵⁴ ClinicalTrials.gov, 2017) (⁵⁵ EUCTR, 2015) (⁵⁶ ICTRP, 2017) (⁵⁷ ICTRP,

¹⁹ CSR zu HZA116492 war erst Ende Januar 2018 verfügbar

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])
						2017) (⁵⁸ PharmNet .Bund, 2016)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben.</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>						

3.1 Referenzliste für Abschnitt 3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte etc.), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA, European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation): Relvar Ellipta fluticasone furoate / vilanterol 2018 25.01.2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002673/smops/Positive/human_smop_001251.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.

2. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose (IQWiG-Berichte – Nr. 381, V14-03) 2016 08.02.2018. Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgungsqualitat/v14-03-systematische-leitlinienrecherche-und-bewertung-sowie-extraktion-relevanter-empfehlungen-fur-ein-dmp-osteoporose.6254.html>.

3. Shekelle PG; Ortiz E; Rhodes S; Morton SC; Eccles MP; Grimshaw JM, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *Jama*. 2001; 286(12): 1461-7.

4. Shojania KG; Sampson M; Ansari MT; Ji J; Doucette S; Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Annals of internal medicine*. 2007; 147(4): 224-33.

5. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 2017 11.07.2017. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
6. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung Verfahrensordnung Stand: 28. November 2017 des Gemeinsamen Bundesausschusses 2017 15.01.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
7. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-150 - Fluticasonfuroat / Vilanterol zur Behandlung von Asthma / COPD. 06.11.2017.
8. New JP; Bakerly ND; Leather D; Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax*. 2014: thoraxjnl-2014-205259.
9. Woodcock A; Bakerly ND; New JP; Gibson JM; Wu W; Vestbo J, et al. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in asthma. *BMC pulmonary medicine*. 2015; 15(1): 160.
10. Zwarenstein M; Treweek S; Gagnier JJ; Altman DG; Tunis S; Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *Bmj*. 2008; 337: a2390.
11. Ware JH; Hamel MB. Pragmatic trials—guides to better patient care. *N Engl J Med*. 2011; 364(18): 1685-7.
12. Travers J; Marsh S; Williams M; Weatherall M; Caldwell B; Shirtcliffe P, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*. 2007; 62(3): 219-23.
13. Herland K; Akselsen J-P; Skjøsberg OH; Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease? *Respiratory medicine*. 2005; 99(1): 11-9.
14. Cazzola M; Segreti A; Calzetta L; Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013; 19(1): 36-41.
15. Thomson N; Chaudhuri R; Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *European respiratory journal*. 2004; 24(5): 822-33.

16. Woodcock A; Vestbo J; Bakerly ND; New J; Gibson JM; McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 390(10109): 2247-55.

17. ICH, ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Statistical Principles for Clinical Trials E9 (Current Step 4 version) 1998 20.03.2007. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.

18. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2017 2017 11.01.2018. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.

19. Buhl R; Bals R; Baur; Berdel D; Criée C-P; Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registernummer 020-009) 2017 21.11.2017. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-009.html>.

20. EMA, European Medicines Agency. Assessment Report Relvar Ellipta (EPAR). 19.09.2013.

21. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt geändert: August 2013 2013 07.04.2016. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>.

22. EMA, European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma 2015 18.12.2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500198877.pdf.

23. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 38 - Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag (A07-01) 2008 28.04.2015. Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte.1057.html>.

24. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 20 - Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2 Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale (A05-13) 2007 23.11.2015. Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte.1057.html>.

25. Schatz M; Kosinski M; Yarlus AS; Hanlon J; Watson ME; Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 124(4): 719-23. e1.
26. Koller M; Neugebauer E; Augustin M; Büssing A; Farin E; Klinkhammer-Schalke M, et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung–konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. *Das Gesundheitswesen*. 2009; 71(12): 864-72.
27. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Die Bedeutung von Lebensqualität – für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses (IQWiG-Herbst-Symposium 2013) 2013 16.01.2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf.
28. Juniper E; Guyatt G; Ferrie P; King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*. 1999; 14(4): 902-7.
29. Juniper EF; Guyatt GH; Willan A; Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *Journal of clinical epidemiology*. 1994; 47(1): 81-7.
30. Busse WW; Andersen L; Frith L; Harvey C; Jacques L. An Integrated Analysis of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Versus FF Safety Data Across Phase II and III Asthma Studies. *Pulmonary Therapy*. 2016; 2(1): 91-114.
31. Collier S; Harvey C; Brewster J; Bakerly ND; Elkhenini HF; Stanciu R, et al. Monitoring safety in a phase III real-world effectiveness trial: use of novel methodology in the Salford Lung Study. *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017; 26(3): 344-52.
32. Bernstein D; Andersen L; Forth R; Jacques L; Yates L. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in patients with asthma well controlled on ICS/LABA. *Journal of Asthma*. 2017; (just-accepted).
33. Woodcock A; Bleecker ER; Lötvall J; O’Byrne PM; Bateman ED; Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *CHEST Journal*. 2013; 144(4): 1222-9.
34. GSK, GlaxoSmithKline. Table 2.10 - P-values for Covariate Interactions with Randomised Group Percentage of Subjects Who Have Either an ACT Total Score of ≥ 20 or an Increase from Baseline of ≥ 3 at Week 52 Population II (Protocol HZA115150, Population II). 12.12.2017.

35. GSK, GlaxoSmithKline. Table 1.27 - Summary of Demographic Characteristics by Treatment Modification Population II (Protocol HZA115150, Population II). 15.12.2017.

36. GSK, GlaxoSmithKline. Table 2.1 - Summary of the Statistical Analysis of Percentage of Subjects Who Have Either an ACT Total Score of ≥ 20 or an Increase from Baseline of ≥ 3 at Week 52 Population I (Protocol HZA115150, Population I). 22.09.2017.

37. GSK, GlaxoSmithKline. Table 3.18 - P-values for Covariate Interactions with Randomised Group Time to First On-Treatment Serious Adverse Event of Pneumonia defined by the Adverse Event Special Interest Group of Pneumonia Population II (Protocol HZA115150, Population II). 14.12.2017.

38. GSK, GlaxoSmithKline,. A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma (CSR hza115150). 29.09.2017.

39. ClinicalTrials.gov. An Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Asthma (NCT01706198) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706198?term=NCT01706198&rank=1>.

40. EUCTR, EU Clinical Trials Register,. A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhale... (EUdraCT 2011-005553-31) 2012 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005553-31>.

41. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma (EUCTR2011-005553-31-GB) 2015 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005553-31-GB>.

42. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A 12-month, Open Label, Randomised, Effectiveness Study to Evaluate Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder Delivered Once Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared With Usual Maintenance Therapy in Subjects With Asthma (ICTRP NCT01706198) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706198>.

43. ClinicalTrials.gov. A Study to Compare the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder With Usual Inhaled Corticosteroids (ICS)/Long Acting Beta Agonists (LABA) in Persistent Asthma (NCT02446418) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446418?term=NCT02446418&rank=1>.

44. EUCTR, EU Clinical Trials Register,. A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™... (EUdraCT 2014-000551-81) 2016 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000551-81>.

45. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma - A Study of FF/VI Compared with the Usual Combination Therapy in Subjects with Persistent Asthma (ICTRP EUCTR2014-000551-81-DE) 2017 04.12.2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000551-81-DE>.

46. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A 6-month, Open Label, Randomised, Efficacy Study to Evaluate Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder Delivered Once Daily Via the Dry Powder Inhaler ELLIPTA™ Compared With Usual ICS/LABA Maintenance Therapy Delivered by Dry Powder Inhaler in Subjects With Persistent Asthma (ICTRP NCT02446418) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446418>.

47. PharmNet.Bund. A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta(TM) compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma (2014-000551-81) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>.

48. GSK, GlaxoSmithKline,. A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate (FP)/Salmeterol Inhalation Powder in the treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents (CSR hza113091). 30.04.2012.

49. ClinicalTrials.gov. HZA113091 Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol (GW642444) in Adults and Adolescents (NCT01147848) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01147848?term=NCT01147848&rank=1>.

50. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate

(FF)/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate FP)/Salm... (EUdraCT 2010-019589-10) 2010 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019589-10+>.

51. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents (ICTRP NCT01147848) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147848>.

52. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate FP)/Salmeterol Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents. (ICTRP EUCTR2010-019589-10-NL) 2012 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019589-10-NL>.

53. GSK, GlaxoSmithKline,. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 Inhalation Powder, twice daily fluticasone propionate/salmeterol 250/50 Inhalation Powder, and twice daily fluticasone propionate 250 Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist (CSR 201378). 24.04.2017.

54. ClinicalTrials.gov. An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 Microgram (mcg) Inhalation Powder, Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in Adults and dolescents With Persistent Asthma (NCT02301975) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02301975?term=NCT02301975&rank=1>.

55. EUCTR, EU Clinical Trials Register,. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, twice daily Fluticasone Propionate/Salmeterol ... (EUdraCT 2014-002253-19) 2015 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002253-19>.

56. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, twice daily Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and twice daily Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice-daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist. - Relvar Line Extension Study (ICTRP EUCTR2014-002253-19-ES) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002253-19-ES>.

57. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, Multicenter Study of Once Daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, Twice Daily Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and Twice Daily Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents Already Adequately Controlled on Twice-daily Inhaled Corticosteroid and Long-acting beta2 Agonist (ICTRP NCT02301975) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301975>.

58. PharmNet.Bund. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder, twice daily Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and twice daily Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice-daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist. (2014-002253-19) 2016 04.12.2017. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>.

59. GSK, GlaxoSmithKline. Table 3.1 - Summary of the Statistical Analysis of Incidence of On-Treatment Serious Adverse Events of Pneumonia defined by the Adverse Event Special Interest Group of Pneumonia Population I (Protocol HZA115150, Population I). 25.09.2017.

60. GSK, GlaxoSmithKline. A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma (CSR HZA116492 Fregate). 24.01.2018.

61. GSK, GlaxoSmithKline. Table 1.1 - Summary of Number of Subjects by Subgroup Population I (Protocol HZA115150, Population I). 04.09.2017.

62. GSK, GlaxoSmithKline. Table 1.1 - Summary of Number of Subjects by Subgroup (Protocol 201378, Population Intent-to-Treat). 13.10.2017.

63. GSK, GlaxoSmithKline. Table 1.1 - Summary of Number of Subjects by Subgroup (Protocol HZA113091, Population Intent-to-Treat). 18.10.2017.

64. GSK, GlaxoSmithKline. Table 1.1 - Summary of Subject Populations (Protocol HZA116492, Population All Subjects Enrolled). 31.10.2017.

65. GSK, GlaxoSmithKline. Table 1.1 - Summary of Number of Subjects by Subgroup (Protocol HZA116492, Population Intent-to-Treat). 10.01.2018.

66. GSK, GlaxoSmithKline. Table 3.1 - Statistical Analysis of Proportion of Subjects with an On-Treatment AE (Protocol 201378, Population Intent-to-Treat). 13.10.2017.
67. GSK, GlaxoSmithKline. Table 3.1 - Statistical Analysis of Proportion of Subjects with an On-Treatment AE (Protocol HZA113091, Population Intent-to-Treat). 27.10.2017.
68. GSK, GlaxoSmithKline. Table 2.1 - Statistical Analysis of Proportion of Subjects with an ACT Score of ≥ 20 at Week 24 (Protocol 201379, Population Intent-to-Treat). 18.10.2017.
69. GSK, GlaxoSmithKline. Table 2.3 - Statistical Analysis of Change from Baseline in EQ-5D Visual Analog Scale Score at Week 24 by Region (Europe & North America/Rest of World) (Protocol HZA113091, Population Intent-to-Treat). 27.10.2017.
70. GSK, GlaxoSmithKline. Table 3.32 - Statistical Analysis of Proportion of Subjects with AE of Special Interest by AE of Special Interest Term (Protocol 201378, Population Intent-to-Treat). 14.11.2017.
71. GSK, GlaxoSmithKline. Table 3.33 - Statistical Analysis of Proportion of Subjects with an On-Treatment or Post-Treatment AE of Special Interest by AE of Special Interest Term (Protocol HZA113091, Population Intent-to-Treat). 14.11.2017.
72. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Viani® Dosier-Aerosol, Druckgasinhalation, Suspension 2015 17.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006814>.

Anlage 3-a: Studienextraktionsbogen für Einzelstudien²⁰

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 3-40: Studienextraktionsbogen HZA115150 (SLS Asthma)

Nr.	Feld	HZA115150 (SLS Asthma)
1.	Autor	Collier, Susan; Fletcher, Joanne; Gibbons, Daniel; Goodall, Anna; Harvey, Catherine; Heddini, Andreas; Hynds, Peter; Jacques, Loretta; Lay-Flurrie, James; Svedsater, Henrik; Woods, Samantha.
2.	Titel	„A 12-month, open label, randomized, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma“
3.	Quelle	Studienbericht der HZA115150 (SLS Asthma)
4.	Indikation	Asthma
5.	Bezugsrahmen	Studie wurde von GSK gesponsort
6.	Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) mit allgemeiner Erhaltungstherapie (ICS oder ICS/LABA) über 12 Monate in einer großen Population von Asthmapatienten in der Primärversorgung in Großbritannien.
7.	relevante Ein-, Ausschlusskriterien	<p>Relevante Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einwilligungserklärung: Vor der Studienteilnahme muss eine unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung eingeholt werden. - Indikation: Patienten mit dokumentierter, ärztlicher Diagnose von Asthma als primäre Atemwegserkrankung. - Aktuelle Asthmatherapie: Mindestens vier Wochen vor Visite 2 muss allen Patienten eine Erhaltungstherapie verordnet worden sein und sie müssen ICS alleine oder in Kombination mit LABA (als Fixkombination oder über einen separaten Inhalator) erhalten haben. <ul style="list-style-type: none"> o Andere Asthmamedikation, wie beispielweise Antileukotriene, sind nicht gestattet. - Alle Patienten mit ICS-Monotherapie oder mit (ICS/LABA-Kombinationstherapie (dies kann eine Fixkombination oder über einen separaten Inhalator) müssen in der Woche vor Visite 2 symptomatisch gewesen sein. Ein Patient gilt als symptomatisch, wenn er mehr als zweimal pro Woche Tagessymptome oder Beeinträchtigung von Aktivitäten und nächtliche Symptomatik/Erwachen angibt (die Symptome basieren auf Erinnerung des Patienten und sind konsistent mit den GINA Empfehlungen und im Allgemeinen mit den BTS/SIGN-Leitlinien.). - Fragebögen: Patienten müssen in der Lage sein, die elektronischen Patientenfragebögen auszufüllen und telefonische Befragungen zu beantworten oder sie müssen einen Vertreter (beispielsweise Partner/Verwandter/Freund) bestimmen, der dies in ihrem Auftrag erledigen kann.

²⁰ Studienextraktionsbögen für Einzelstudien (Tabelle 3-37 bis 3-40) aus Formatvorlage des G-BA

		<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht und Alter: Männliche oder weibliche Patienten, die bei Visite 1 mindestens 18 Jahre alt sind. Frauen sind für die Aufnahme in die Studie und die Teilnahme daran unter folgenden Bedingungen geeignet: Sie sind nicht gebärfähig oder sie sind gebärfähig und ein negativer Schwangerschaftstest liegt bei Visite 2 vor und sie stimmen zu, Empfängnisverhütungsmethoden konsequent und korrekt anzuwenden. <p>Relevante Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kürzlich aufgetretene Episoden von lebensbedrohlichem Asthma: in diesem Protokoll definiert als Asthma-Episode innerhalb der letzten sechs Monate, die intubationspflichtig war und/oder mit Hyperkapnie, Atemstillstand und hypoxischen Anfällen einherging. - COPD: Patienten mit der aktuellen Diagnose COPD. - Andere Erkrankungen/Anomalien: Patienten mit früheren oder aktuellen Anzeichen einer unkontrollierten oder klinisch relevanten Erkrankung. Als relevant wird jede Erkrankung definiert, die nach Ermessen des Arztes eine Gefährdung für den Patienten durch die Studienteilnahme bedeuten würde oder die Sicherheits-/Effektivitätsanalysen beeinflussen würde, falls sich die Erkrankung/der Zustand während der Studie verschlimmert. - Medikamenten-/Lebensmittelallergien: Patienten mit anamnestischer Überempfindlichkeit gegenüber einem der Studienmedikamente (z.B. Beta-2-Sympathomimetika, Kortikosteroide) oder Komponenten des Inhalationspulvers (z.B. Laktose, Magnesiumstearat). - Prüfmedikation: Patienten dürfen innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten der vorherigen Prüfstudie (maßgeblich ist der längere Zeitraum) keine Prüfmedikament erhalten haben. - Dauerhafte Anwendung von systemischen Kortikosteroiden: Patienten, die nach Einschätzung des Arztes dauerhaft systemische Kortikosteroide für Atemwegs- oder andere Indikationen anwenden. - Patienten, die LABA oder ICS als Erhaltungstherapie bei Asthma erhalten. - Patienten, die vorhaben, aus der geographischen Region, in der die Studie durchgeführt wird, während des Studienzeitraums wegzuziehen und/oder wenn Patienten nicht zugestimmt haben, dass ihre Krankenakte Teil der elektronischen Patientendatenbank ist, die in der Region Salford eingesetzt wird.
8.	Prüf-Intervention	Einmal täglich FF/VI (FF 100 mcg/VI 25 mcg oder FF200mcg/VI25 mcg)
9.	Vergleichsintervention	Fortsetzung der Asthma-Standardtherapie (ICS-Monotherapie, Fixkombination ICS/LABA oder ICS/LABA in separaten Inhalatoren)
10.	evtl. weitere Behandlungsgruppen	NZ
11.	Design	Multizentrische, offen, randomisiert
12.	Zahl der Zentren	72 Studienzentren

13.	Details, falls > 1	72 Studienzentren in Salford (Greater Manchester), einer Region in England
14.	Randomisierung	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme wurden die Patienten mittels der Software RandAll NG in die Studie randomisiert.
15.	Concealment	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme wurden die Patienten mittels der Software RandAll NG in die Studie randomisiert.
16.	Verblindung	Unverblindete randomisierte Studie
17.	Beobachtungsdauer	52 Wochen
18.	primäre Zielkriterien*	Anteil Patienten mit einem ACT (Asthma Control Test) ≥ 20 in Woche 24 oder mit einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 Punkte zum Baselinewert (entsprechend dem MCID).
19.	sekundäre Zielkriterien*	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil Patienten mit Asthmakontrolle (ACT ≥ 20) in Woche 12, 40 und 52. - Durchschnittliche Veränderung des ACT zum Baselinewert in Woche 12, 24, 40 und 52. - Anteil der Patienten, die eine Erhöhung des ACT um ≥ 3 zum Baselinewert in Woche 12, 24, 40 und 52 zeigen. - Asthma-bedingte Patientenkontakte Sekundärversorgung. - Asthma-bedingte Patientenkontakte Primärversorgung. - Alle Patientenkontakte aus der Sekundärversorgung und Primärversorgung. - Durchschnittliche Jahresrate von schweren Asthma-Exazerbationen. Eine schwere Asthma-Exazerbation ist definiert als Verschlechterung des Asthmas, die die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) oder Antibiotika erfordert; oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika einhergeht. - Anzahl der Salbutamol-Inhalatoren (adjustiert als Äquivalent zu 200 Hüben), erfasst über die Anzahl der von den an der Studie beteiligten Apotheken im gesamten Behandlungszeitraum abgegebenen Inhalatoren. - Zeit bis zum Abbruch oder der Modifizierung der Anfangstherapie (d.h. die Therapie, auf die ein Patient bei Visite 2 randomisiert wurde). - Anteil der Patienten, die einen Anstieg des AQLQ(S) zum Baselinewert von $\geq 0,5$ in Woche 52 haben. - Anteil der Patienten, die einen Anstieg des AQLQ(S) environmental stimuli domain Scores zum Baselinewert von $\geq 0,5$ in Woche 52 haben.
20.	Anzahl zu behandelnder Patienten	Randomisierte Patientenpopulation: N=4233 FF/VI: N=2119 Asthma-Standardtherapie (AST): N=2114 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=4233 FF/VI: N=2119

		Asthma-Standardtherapie (AST): N=2114
21.	Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation und in primäre Effektivitätsanalyse berücksichtigt: N=4233 FF/VI: N=1514 Asthma-Standardtherapie (AST): N=1512
22.	Vergleichbarkeit der Gruppen	Die Randomisierung wird anhand der Erhaltungstherapie bei Asthma (ICS oder ICS/LABA), die bei Visite 2 vor Randomisierung verschrieben wurden, stratifiziert, um ein Behandlungsgleichgewicht sicherzustellen und mögliche unterschiedliche Behandlungseffekte aufgrund von verschiedenen Krankheitsschweregrade innerhalb dieser zwei Asthmakohorten zu erklären. Die Randomisierung wird zusätzlich nach dem Baselinewert des ACT Scores (≥ 20 , 16 bis 19 oder ≤ 15) stratifiziert, um ein Behandlungsgleichgewicht für die primäre Effektivitätsanalyse sicherzustellen und um zusätzlich mögliche unterschiedliche Behandlungseffekte aufgrund von unterschiedlichen Baselinewerten der Asthma-Kontrolle zu erklären.
23.	Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten	Siehe Abbildung 3-2
24.	Ergebnisse* zu primären und sekundären Zielkriterien	Nach Therapieeinleitung mit FF/VI betrug der Responderanteil 71% gegenüber 56% unter Standardtherapie (Odds Ratio 2,0 (95% KI 1,71, 2,34; $p < 0,001$)). Dieses Ergebnis war über die gesamte Studiendauer und unabhängig von der Vortherapie konsistent. Signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI zeigten sich auch in Bezug auf Lebensqualität und Bedarfsmedikationsgebrauch, für Exazerbationen ergab sich ein geringer, nicht signifikanter Vorteil bei vergleichbarem Sicherheitsprofil.
25.	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	Für Exazerbationen ergab sich ein geringer, nicht signifikanter Vorteil bei vergleichbarem Sicherheitsprofil.
26.	Fazit der Autoren	Symptomatische Asthmapatienten profitieren unter Alltagsbedingungen von der Einleitung einer Therapie mit FF/VI einmal täglich im Vergleich zur Standardtherapie.
27.	Bewertung der methodischen Qualität	Aufgrund des Studiendesigns (randomisierte Studie) und der weiteren o.g. CONSORT-Kriterien kann von einer hohen methodischen Studienqualität ausgegangen werden.

**Bei Erhebung der Lebensqualität sind Angaben zur Validität der Messinstrumente erforderlich.*

Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten

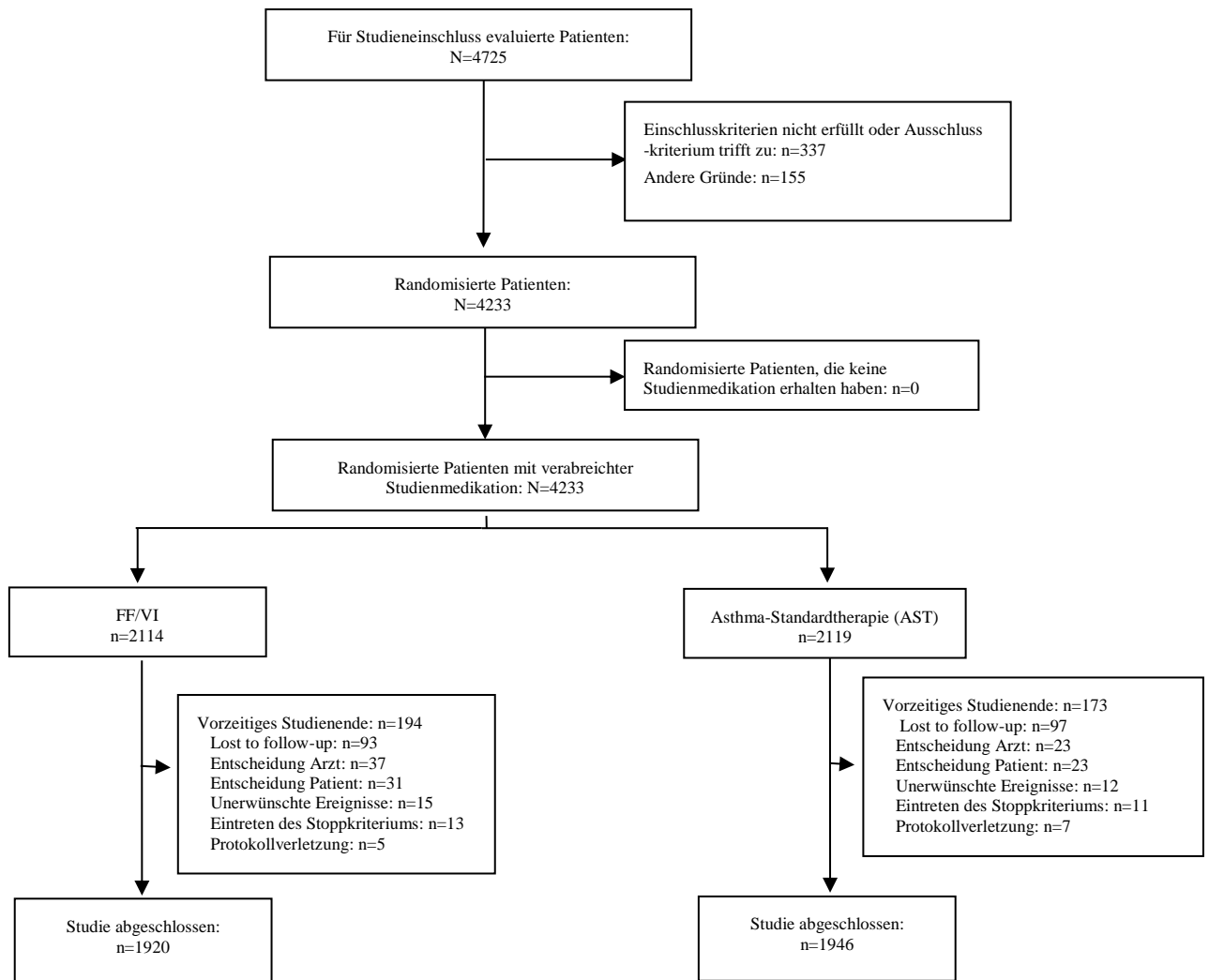


Abbildung 3-2: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie HZA115150 (SLS Asthma)

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 3-41: Studienextraktionsbogen HZA116492 (Fregate)

Nr.	Feld	
1.	Autor	Cardwell, Glenn; Antoun, Zeina; Gibbs, Michael; Nicholls, Andy; Nunn, Carol; Parry, Suki; Spinu, Luminita; von Maltzahn, Robyn; West, Sarah; Woods, Samantha
2.	Titel	A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma
3.	Quelle	Studienbericht der HZA116492 (Fregate)
4.	Indikation	Asthma
5.	Bezugsrahmen	Studie wurde von GSK gesponsort
6.	Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) 100 mcg/25 mcg oder FF/VI 200 mcg/25 mcg im Vergleich zu gängigen Fixkombinationen ICS/LABA für die Asthmaerhaltungstherapie über 12 Wochen.
7.	relevante Ein-, Ausschlusskriterien	<p>Relevante Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einwilligungserklärung: Vor der Studienteilnahme muss eine unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung eingeholt werden. - Indikation: Patienten mit dokumentierter, ärztlicher Diagnose von Asthma als primäre Atemwegserkrankung. - Aktuelle Asthmatherapie: Mindestens vier Wochen vor Visite 2 muss allen Patienten eine Erhaltungstherapie verordnet worden sein und sie müssen ICS alleine oder in Kombination mit LABA (als Fixkombination oder über einen separaten Inhalator) erhalten haben. <ul style="list-style-type: none"> o Andere Asthmamedikation, wie beispielweise Antileukotriene, sind nicht gestattet. - Alle Patienten mit ICS-Monotherapie oder mit (ICS/LABA-Kombinationstherapie (dies kann eine Fixkombination oder über einen separaten Inhalator) müssen in der Woche vor Visite 2 symptomatisch gewesen sein. Ein Patient gilt als symptomatisch, wenn er mehr als zweimal pro Woche Tagessymptome oder Beeinträchtigung von Aktivitäten und nächtliche Symptomatik/Erwachen angibt (Die Symptome basieren auf Erinnerung des Patienten und sind konsistent mit den GINA Empfehlungen und im Allgemeinen mit den BTS/SIGN-Leitlinien.). - Fragebögen: Patienten müssen in der Lage sein, die elektronischen Patientenfragebögen auszufüllen und telefonische Befragungen zu beantworten oder sie müssen einen Vertreter (beispielsweise Partner/Verwandter/Freund) bestimmen, der dies in ihrem Auftrag erledigen kann. - Geschlecht und Alter: Männliche oder weibliche Patienten, die bei Visite 1 mindestens 18 Jahre alt sind. Frauen sind für die Aufnahme in die Studie und die Teilnahme daran unter folgenden Bedingungen geeignet: Sie sind nicht gebärfähig oder sie sind gebärfähig und ein negativer Schwangerschaftstest liegt bei Visite 2 vor und sie stimmen zu, Empfängnisverhütungsmethoden konsequent und korrekt anzuwenden.

		<p>Relevante Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnese von lebensbedrohlichem Asthma: in diesem Protokoll definiert als Asthma-Episode innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1 und Visite 2, die intubationspflichtig war und/oder mit Hyperkapnie, Atemstillstand oder hypoxischen Anfällen einherging. - Schweres und instabiles Asthma: Patienten mit eine ACT Score von <15 bei Visite 1 und Visite 2 und/oder eine Anamnese von mehrfachen Exazerbationen (3/Jahr) und/oder eine schwere Exazerbation in den letzten 6 Wochen vor Visite 1 und Visite 2. - COPD: Patienten mit der aktuellen Diagnose COPD. - Rauchergewohnheiten: Raucher oder ehemaliger Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren. - Andere Erkrankungen/Anomalien: Patienten mit früheren oder aktuellen Anzeichen einer unkontrollierten oder klinisch relevanten Erkrankung bei Visite 1 und Visite 2. Als relevant wird jede Erkrankung definiert, die nach Ermessen des Arztes eine Gefährdung für den Patienten durch die Studienteilnahme bedeuten würde oder die Sicherheits-/Effektivitätsanalysen beeinflussen würde, falls sich die Erkrankung/der Zustand während der Studie verschlimmert. - Medikamenten-/Lebensmittelallergien: Patienten mit anamnestischer Überempfindlichkeit gegenüber einer intranasalen, inhalativen oder systemischen Kortikosteroid und LABA Therapie und den Komponenten des Inhalationspulvers (z.B. Laktose, Magnesiumstearat). Patienten mit anamnestischer schwerer Milcheiweißallergie, die nach Ermessen des Arztes für die Studienteilnahme kontraindiziert ist. - Prüfmedikation: Patienten dürfen innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten der vorherigen Prüfstudie (maßgeblich ist der längere Zeitraum) keine Prüfmedikament erhalten haben. - Dauerhafte Anwendung von systemischen Kortikosteroiden: Patienten, die nach Einschätzung des Arztes dauerhaft systemische Kortikosteroide für Atemwegs- oder andere Indikationen anwenden. - Patienten, die mit monoklonalen Antikörper wie Omalizumab oder Mepolizumab behandelt werden. - Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. - Patienten, die dem Team eines Prüfzentrums angehören oder direkte Familienmitglieder des Teams sind. - Patienten, die vorhaben, aus der geographischen Region, in der die Studie durchgeführt wird, während des Studienzeitraums wegzuziehen.
8.	Prüf-Intervention	Einmal täglich FF/VI (FF 100 mcg/VI 25 mcg oder FF 200 mcg/VI 25 mcg)
9.	Vergleichsintervention	<p>Übliche Fixkombination des Trockenpulvers ICS/LABA für die inhalative Asthma-Erhaltungstherapie limitiert auf folgende Produkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seretide/Viani Diskus (FP/Salm 250 mcg/50 mcg oder 500 mcg/50 mcg) - Symbicort Turbohaler (BUD/FOR 200 mcg/6 mcg oder 400 mcg/12 mcg)
10.	evtl. weitere Behandlungsgruppen	NZ
11.	Design	Multizentrische, offene, randomisierte, parallele Phase IIIB Studie
12.	Zahl der Zentren	63 Studienzentren
13.	Details, falls > 1	Frankreich (43) und Deutschland (20)
14.	Randomisierung	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme

		Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme und der Run-in Phase wurden die Patienten mittels der Software RandAll NG in die Studie randomisiert.
15.	Concealment	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme und der run-in Phase wurden die Patienten mittels der Software RandAll NG in die Studie randomisiert.
16.	Verblindung	Unverblindete randomisierte Studie
17.	Beobachtungsdauer	24 Wochen
18.	primäre Zielkriterien*	- Veränderung des ACT Gesamtscores (Asthma Control Test) in Woche 12 im Vergleich zum Baselinewert.
19.	sekundäre Zielkriterien*	- Veränderung des ACT Gesamtscores in Woche 24 im Vergleich zum Baselinewert. - Prozentualer Anteil der Patienten mit korrektem Gebrauch der Inhalatoren in Woche 12 und Woche 24.
20.	Anzahl zu behandelnder Patienten	Randomisierte Patientenpopulation: N=423 FF/VI (100/25 oder 200/25) QD: N=211 ICS/LABA (FP/Salm 250/50 oder 500/50 oder BUD/FOR 200/6 oder 400/12) BID: N=212 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=420 FF/VI (100/25 oder 200/25) QD: N=210 ICS/LABA (FP/Salm 250/50 oder 500/50 oder BUD/FOR 200/6 oder 400/12) BID: N=210
21.	Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation und in Analyse berücksichtigt: ITT-Population N=420 FF/VI (100/25 oder 200/25) QD: N=210 ICS/LABA (FP/Salm 250/50 oder 500/50 oder BUD/FOR 200/6 oder 400/12) BID: N=210
22.	Vergleichbarkeit der Gruppen	Die Studienpopulation in den zwei Studienarmen war sich hinsichtlich der Baseline-Charakteristik ähnlich.
23.	Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten	Siehe Abbildung 3-3
24.	Ergebnisse* zu primären und sekundären Zielkriterien	Für die Veränderung des ACT Gesamtscores (Asthma Control Test) in Woche 12 im Vergleich zum Baselinewert konnte sowohl eine Nicht-Unterlegenheit als auch daraufhin eine Überlegenheit zugunsten von FF/VI gegenüber der herkömmlichen ICS/LABA-Therapie gezeigt werden. Für die Veränderung des ACT Gesamtscores (Asthma Control Test) in Woche 24 im Vergleich zum Baselinewert konnte eine Nicht-Unterlegenheit von FF/VI gegenüber der ICS/LABA-Gruppe jedoch keine Überlegenheit gezeigt werden. In beiden Behandlungsarmen erfolgte mit $\geq 93\%$ ein korrekter Gebrauch der Inhalatoren zu Woche 12 und 24 ohne signifikante Gruppenunterschiede.

25.	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	Die Behandlungsarme hatten beide ein niedriges vergleichbares Vorkommen an schweren unerwünschten Ereignissen und kein Auftreten von Todesfällen. Es gab kleine Unterschiede in den unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen zwischen dem FF/VI-Behandlungsarm (14 Patienten) und dem ICS/LABA Behandlungsarm (9 Patienten) obgleich diese Unterschiede aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten mit Ereignis nicht als klinisch relevant erachtet werden können.
26.	Fazit der Autoren	Die Wirksamkeit von FF/VI konnte für Studienteilnehmer mit stabilem aber unzureichend kontrolliertem Asthma (ACT Gesamtscore zwischen 15 und 19) gezeigt werden. Das Nutzen-Risiko-Profil von FF/VI ist vorteilhaft.
27.	Bewertung der methodischen Qualität	Aufgrund des Studiendesigns (randomisierte Studie) und der weiteren o.g. CONSORT-Kriterien kann von einer hohen methodischen Studienqualität ausgegangen werden.

**Bei Erhebung der Lebensqualität sind Angaben zur Validität der Messinstrumente erforderlich.*

Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten

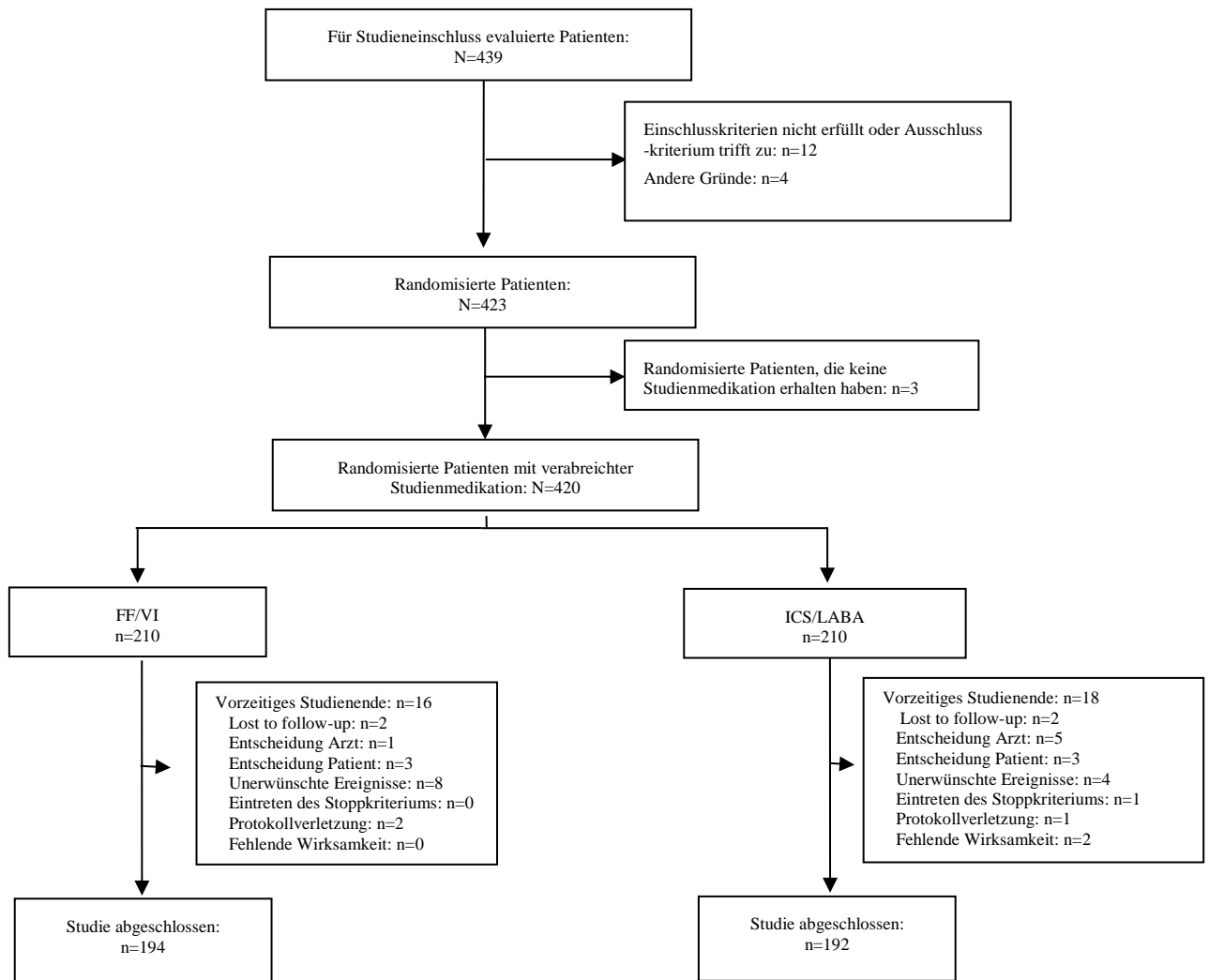


Abbildung 3-3: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie HZA116492 (Fregate)

HZA113091

Tabelle 3-42: Studienextraktionsbogen HZA113091

Nr.	Feld	
1.	Autor	Apoux, Ludovic; Dale, Peter; Day, Nicola; Ellsworth, Anna; Medley, Hilary; Needham, Tanja; Nunn, Carol
2.	Titel	“A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW624444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate (FP)/Salmeterol Inhalation Powder in the treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents”
3.	Quelle	Studienbericht der HZA113091
4.	Indikation	Asthma
5.	Bezugsrahmen	Studie wurde von GSK gesponsort
6.	Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit von FF/VI 100/25 mcg QD mit FP/Salm 250/50 mcg BID bei Patienten mit persistierenden Asthma über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen.
7.	relevante Ein-, Ausschlusskriterien	<p>Relevante Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einwilligungserklärung: Vor der Studienteilnahme muss eine unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung eingeholt werden. - Indikation: Patienten mit Diagnose von Asthma entsprechend der Kriterien des National Institutes of Health (NIH) für mindestens 12 Wochen vor Visite 1. - 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). - FEV₁: ≥40% und ≤85% des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator). - ≥12% und 200mL Reversibilität des FEV₁ innerhalb von 10-40 Minuten nach 2-4 Minute nach Inhalation von Notfallmedikation an Visite 1. - Dauerhafte Anwendung von systemischen mitteldosierten Kortikosteroiden für mindestens 12 Wochen vor Visite 1. <p>Relevante Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kürzlich aufgetretene Episoden von lebensbedrohlichem Asthma: in diesem Protokoll definiert als Asthma-Episode innerhalb der letzten 5 Jahren, die intubationspflichtig war und/oder mit Hyperkapnie, Atemstillstand und hypoxischen Anfällen einherging. - Atemwegsinfektion. - Asthma-Exazerbation, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung erfordert innerhalb der letzten 12 Wochen vor Visite 1. - Weitere Lungenerkrankungen und andere Erkrankungen/Anomalien. - Visueller Nachweis von Kandidose. - Medikamenten- oder Milcheiweiß Allergie. - Einnahme von Medikamenten, die den Verlauf von Asthma signifikant beeinflussen oder die Wirkung der Studienmedikation beeinflussen.

		<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme von Immunsuppressiva. - Raucher mit einer Raucherkarriere von mindestens 10 Packungsjahren.
8.	Prüf-Intervention	Einmal täglich FF/VI 100/25 mcg
9.	Vergleichsintervention	Zweimal täglich FP/Salm 250/50 mcg
10.	evtl. weitere Behandlungsgruppen	NZ
11.	Design	Randomisierte, verblindete, double-dummy, multizentrische, parallele Phase III Studie
12.	Zahl der Zentren	64 Zentren
13.	Details, falls > 1	Vereinigte Staaten (26); Argentinien (10), Chile (7), Niederlande (7); Philippinen (7); Südkorea (7)
14.	Randomisierung	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme wurden die Patienten mittels der Software RandAll NG in die Studie randomisiert.
15.	Concealment	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme wurden die Patienten mittels der Software RandAll NG in die Studie randomisiert.
16.	Verblindung	Die klinische Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte parallele Phase III Studie. Alle Studienmedikation wurde doppelblind verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die double-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation unterschiedlich war.
17.	Beobachtungsdauer	24 Wochen
18.	primäre Zielkriterien*	Gewichteter Mittelwert des seriell über 24 Stunden gemessenen FEV ₁ an Tag 168
19.	sekundäre Zielkriterien*	<ul style="list-style-type: none"> - Individuell seriell über 24 Stunden gemessener FEV₁ an Tag 168. - Zeit bis Wirkungseintritt des Bronchodilatators an Visite 2. - Gewichteter Mittelwert des seriell über 0-4 Stunden gemessenen FEV₁ an Visite 2 (post dose). - Gewichteter Mittelwert des seriell über 0-4 Stunden gemessenen FEV₁ an Visite 6 (post dose). - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ um $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL im Vergleich zu Baseline an Visite 6 - Stunde 12. - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ um $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL im Vergleich zu Baseline an Visite 6 - Stunde 24. - Veränderung des FEV₁ an Tag 169 im Vergleich zu Baseline.
20.	Anzahl zu behandelnder Patienten	Randomisierte Patientenpopulation: N=806 FF/VI: N=403 FP/Salm: N=403

		Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=806 FF/VI: N=403 FP/Salm N=403
21.	Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation und in Analyse berücksichtigt: N=806 FF/VI: N=403 FP/Salm N=403
22.	Vergleichbarkeit der Gruppen	Die Studienpopulation in den zwei Studienarmen war sich hinsichtlich der Baseline-Charakteristik ähnlich.
23.	Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten	Siehe Abbildung 3-4
24.	Ergebnisse* zu primären und sekundären Zielkriterien	Eine Verbesserung des FEV ₁ (Gewichteter Mittelwert des seriell über 24 Stunden gemessenen FEV ₁ an Tag 168) konnte unter FF/VI als auch unter FP/Salm beobachtet werden. Der adjustierte mittlere Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab keinen Unterschied bei den sekundären Zielkriterien.
25.	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	Es gab keinen Unterschied bei den gemeldeten Exazerbationen zwischen den beiden Behandlungsarmen. Beide Behandlungen wurden gut vertragen, ohne klinisch relevante Wirkung auf Cortisolausscheidung im Urin oder Vitalzeichen und keine behandlungsbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen.
26.	Fazit der Autoren	Hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit persistierendem Asthma war die Wirksamkeit von FF/VI QD ähnlich im Vergleich zu FP/Salm BID. Es wurden keine Sicherheitsprobleme festgestellt.
27.	Bewertung der methodischen Qualität	Aufgrund des Studiendesigns (doppelblinde, randomisierte Studie) und der weiteren o.g. CONSORT-Kriterien kann von einer sehr hohen methodischen Studienqualität ausgegangen werden.

**Bei Erhebung der Lebensqualität sind Angaben zur Validität der Messinstrumente erforderlich.*

Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten

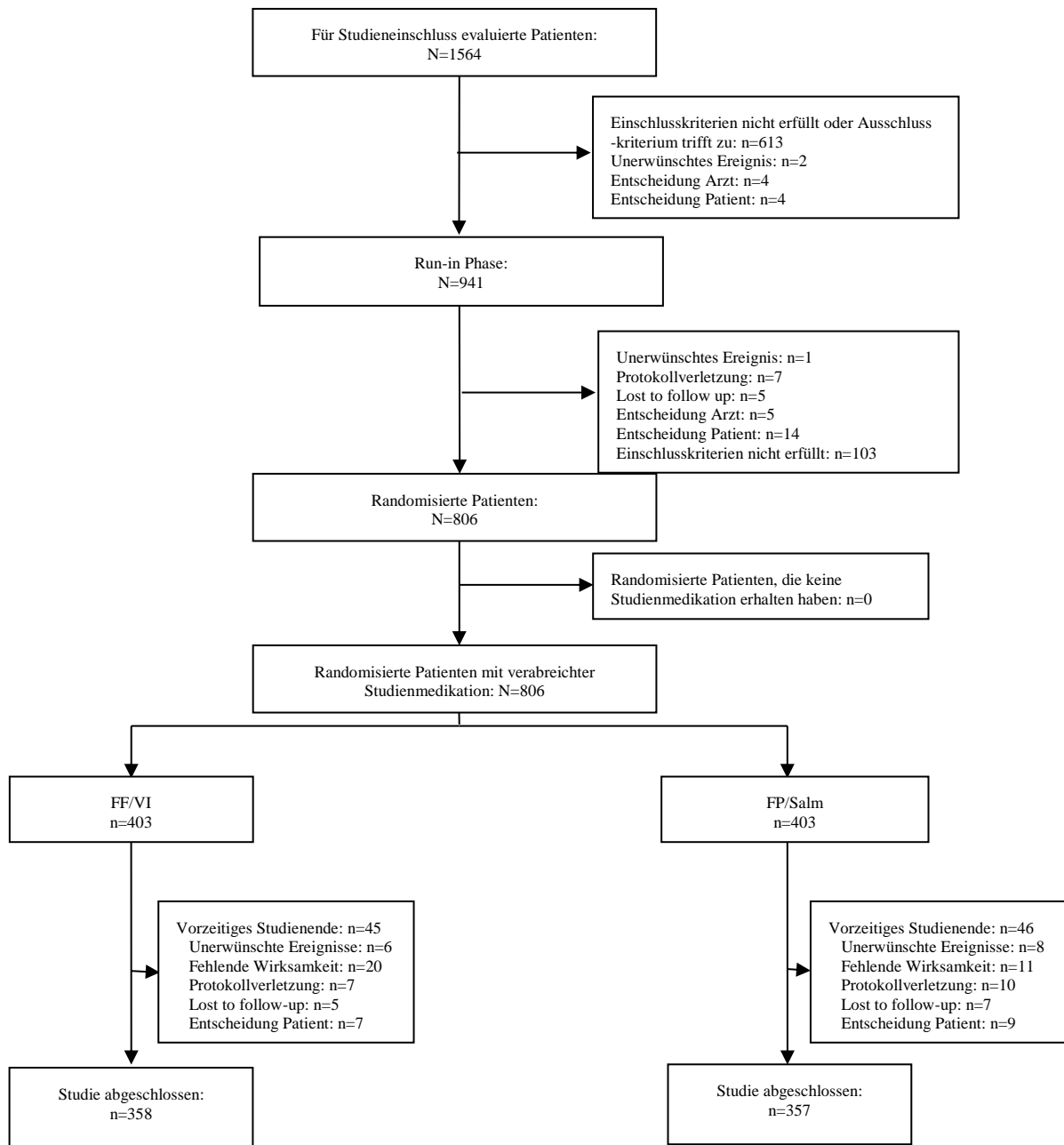


Abbildung 3-4: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie HZA113091

Tabelle 3-43: Studienextraktionsbogen 201378

Nr.	Feld	
1.	Autor	Andersen, Leslie B
2.	Titel	“A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 Inhalation Powder, twice daily fluticasone propionate/salmeterol 250/50 Inhalation Powder, and twice daily fluticasone propionate 250 Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist”
3.	Quelle	Studienbericht der 201378
4.	Indikation	Asthma
5.	Bezugsrahmen	Studie wurde von GSK gesponsort
6.	Fragestellung / Zielsetzung	Das Primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von RELVAR ELLIPTA 100/25 einmal täglich im Vergleich zu SERETIDE ACCUHALER/DISKUS 250/50 zweimal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und älter mit persistierendem Asthma bronchiale die ausreichend auf zweimal täglich ICS/LABA eingestellt sind.
7.	relevante Ein-, Ausschlusskriterien	<p>Relevante Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indikation: Patienten mit der Diagnose Asthma nach Definition der NIH [NIH, 2007] in den letzten 12 Wochen vor Visite 1. - Aktuelle Asthmatherapie: Mindestens 12 Wochen vor Visite 1 behandelt mit ICS und LABA (entsprechend FP/Salm 250/50 BID oder gleichwertige Kombination mittels separater Inhalatorien). - FEV₁: ≥80% des erwarteten Sollwerts basierend auf der Global Lung Function Initiative Gleichung für Spirometrie Referenzbereich bei Visite 1. - Geschlecht und Alter: Männliche oder nicht schwangere weibliche Patienten, die bei Visite 1 mindestens 12 Jahre alt sind. <p>Relevante Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthma: In den letzten 5 Jahren aufgetretene Episoden von lebensbedrohlichem Asthma. - Andere Erkrankungen/Anomalien: Patienten mit dem Nachweis für eine Begleiterkrankung der Atemwege oder einer anderen klinisch signifikanten Erkrankung. Patienten mit einem Atemwegsinfekt, der nicht innerhalb 4 Wochen vor Visite 1 abgeklungen ist. - Rauchergewohnheiten: Gebrauch von Tabakwaren in den letzten 3 Monaten vor Visite 1 oder ehemalige Raucher mit ≥10 Packungsjahren. - Medikamenten-/Lebensmittelallergien: Patienten mit einer Milchproteinallergie oder spezifischen Medikamentenallergie. - Exazerbationen: Patienten mit Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden in den letzten 12 Wochen vor Visite 1 erforderten oder eine Hospitalisierung mit zusätzlicher Asthmabehandlung im Zeitraum von 6 Monaten vor Visite 1.
8.	Prüf-Intervention	Einmal täglich FF/VI (FF 100 mcg/VI 25 mcg) plus Placebo zweimal täglich

9.	Vergleichsintervention	Zweimal täglich FP/Salm (FP 250 mcg/Salmeterol 50 mcg plus Placebo einmal täglich)
10.	evtl. weitere Behandlungsgruppen	Zweimal täglich FP (FP 250 mcg) plus Placebo einmal täglich
11.	Design	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, parallele Phase IIIA Studie
12.	Zahl der Zentren	157
13.	Details, falls > 1	Russische Föderation (25), USA (26), Argentinien (14), Deutschland (30), Mexiko (6), Rumänien (15), Tschechische Republik (11), Chile (6), Spanien (6), Niederlande (8), Brasilien (4), Republik Korea (6)
14.	Randomisierung	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme. Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme und der run-in Phase wurden die Patienten mittels der Software RAMOS NG in die Studie randomisiert.
15.	Concealment	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zu Studienteilnahme und der Run-in Phase wurden die Patienten mittels der Software RAMOS NG in die Studie randomisiert.
16.	Verblindung	Doppelblind
17.	Beobachtungsdauer	24 Wochen
18.	primäre Zielkriterien*	- Veränderung des FEV ₁ zu Woche 24 im Vergleich zur abendlichen Baseline-Messung.
19.	sekundäre Zielkriterien*	- Prozentuale Veränderung der 24-Stunden Notfallmedikationsfreien Zeit während der 24-wöchigen Behandlungsdauer im Vergleich zu Baseline. - Prozentuale Veränderung der 24-Stunden Symptomfreien Zeit während der 24-wöchigen Behandlungsdauer im Vergleich zu Baseline. - Mittlere Veränderung des morgendlichen Peak-Expiratory-Flow (PEF) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer. - Prozentualer Anteil der Patienten, die nach dem Asthma Control Test (ACT) einen Wert von ≥ 20 am Ende der 24-wöchigen Behandlungsdauer erreicht haben. - Durchschnittliche Veränderung des abendlichen PEF während der 24-wöchigen Behandlungsdauer im Vergleich zu Baseline.
20.	Anzahl zu behandelnder Patienten	Randomisierte Patientenpopulation: N=1522 FF/VI 100/25 QD: N=507 FP/Salm 250/50 BID: N=508 FP 250 BID: N=507 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=1504 FF/VI 100/50 QD: N=504 FP/Salm 250/50 BID: N=501 FP 250 BID: N=499
21.	Anzahl eingeschlossener und	Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation und in Analyse berücksichtigt: N=1504

	ausgewerteter Patienten	FF/VI 100/50 QD: N=504 FP/Salm 250/50 BID: N=501 FP 250 BID: N=499
22.	Vergleichbarkeit der Gruppen	Die Studienpopulation in den drei Studienarmen war sich hinsichtlich der Baseline-Charakteristik ähnlich.
23.	Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten	Siehe Abbildung 3-5
24.	Ergebnisse* zu primären und sekundären Zielkriterien	Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von FF/VI 100/25 im Vergleich zu FP/Salm konnte in Woche 24 für FEV ₁ am Abend gezeigt werden (Behandlungsunterschied 19ml [95% KI -11, 49]. Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit zugunsten von FF/VI konnte auch durch die 24-Stunden Notfallmedikationsfreien und Symptomfreien Zeit, morgendlichen und abendlichen PEF, ACT Score und Lebensqualität (AQLQ) gestützt werden.
25.	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	In allen drei Behandlungsarmen war die Medikation gut verträglich.
26.	Fazit der Autoren	Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale, die ausreichend auf ICS/LABA äquivalent zu FP/Salm 250/50 zweimal täglich eingestellt sind, können ohne Wirksamkeitsverlust auf FF/VI 100/25 einmal täglich eingestellt werden.
27.	Bewertung der methodischen Qualität	Aufgrund des Studiendesigns (doppelblinde, randomisierte Studie) und der weiteren o.g. CONSORT-Kriterien kann von einer sehr hohen methodischen Studienqualität ausgegangen werden.

**Bei Erhebung der Lebensqualität sind Angaben zur Validität der Messinstrumente erforderlich.*

Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten

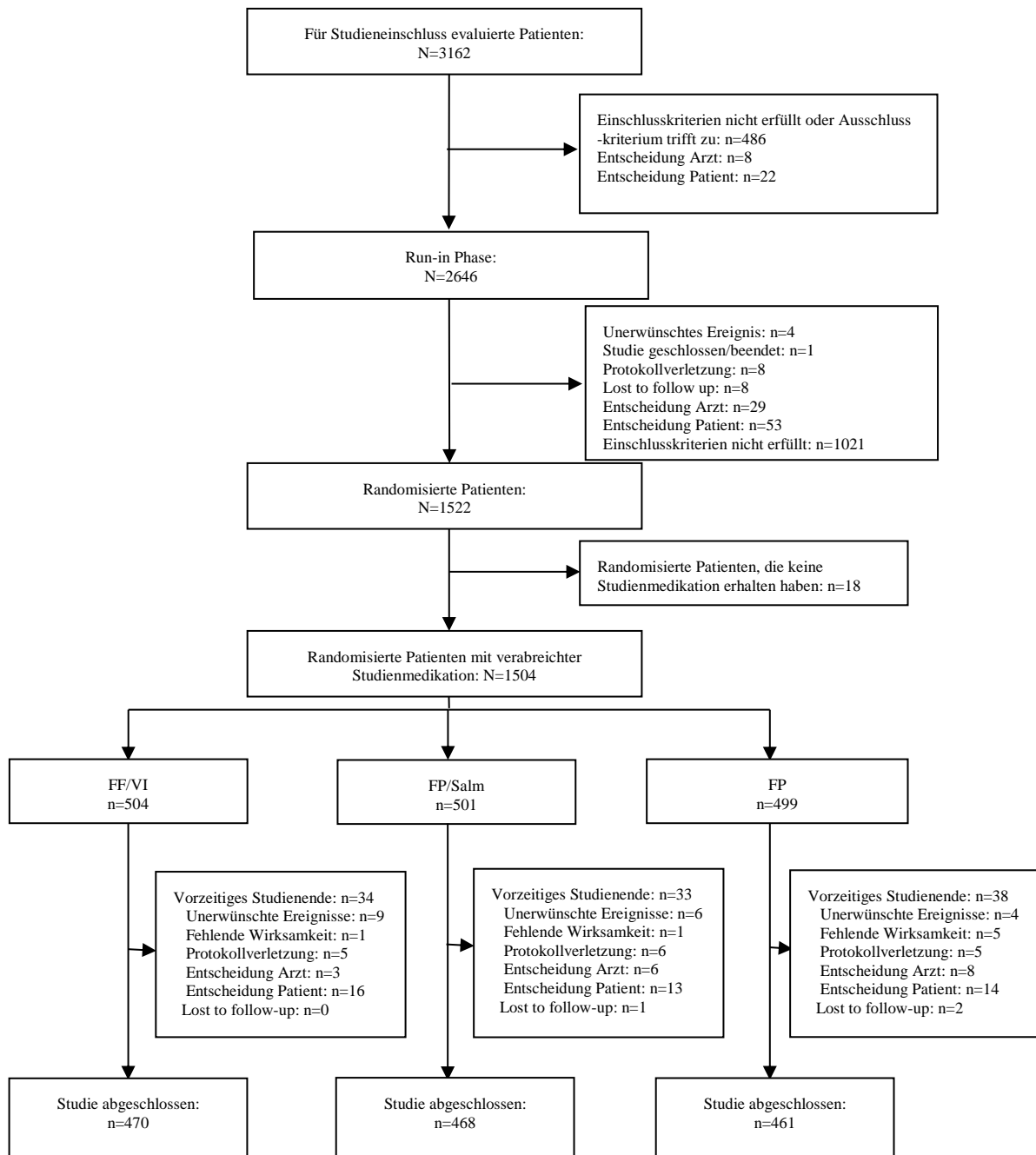


Abbildung 3-5: Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten der Studie 201378

Anlage 3-b: Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 3-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil)	Schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate)	Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	Notfall-medikation
HZA115150 (SLS Asthma)	ja	nein	ja	ja	ja
HZA116492 (Fregate)	ja	ja	ja	ja	nein
HZA113091	ja	ja	nein	nein	nein
201378	ja	ja	nein	nein	nein

Studie	ACT	AQLQ(S)	EQ-5D-3L VAS	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
HZA115150 (SLS Asthma)	ja	ja	ja	nein	ja
HZA116492 (Fregate)	ja	ja	ja	nein	ja
HZA113091	ja	ja	ja	ja	ja
201378	ja	ja	nein	ja	ja

Studie	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
HZA115150 (SLS Asthma)	nein	ja	nein	ja
HZA116492 (Fregate)	nein	ja	nein	ja
HZA113091	ja	nein	ja	nein
201378	ja	nein	ja	nein

Studie	Pneumonie (Anteil)	Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)	Pneumonie (tödlich)	Hospitalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	ja	ja	ja	ja
HZA116492 (Fregate)	ja	nein	nein	nein
HZA113091	ja	nein	nein	ja
201378	ja	nein	nein	nein

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 3-45: Für dichotome Zielkriterien - Ergebnisse - HZA115150 (SLS Asthma)²¹

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		Verum	Kontrolle			
Mortalität						
Mortalität	randomisierte Behandlung	5/1359	7/1357	RR	0,71 (0,23; 2,24)	0,770
Morbidität						
Schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate)	randomisierte Behandlung	449/1359	491/1357	Rate Ratio	0,91 (0,80; 1,02)	0,116
Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	randomisierte Behandlung	449/1359	491/1357	HR	0,89 (0,78; 1,01)	0,068
ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline	randomisierte Behandlung	818/1359	684/1357	RR	0,84 (0,78; 0,90)	<0,001
ACT Score von mindestens ≥ 20	randomisierte Behandlung	661/1359	491/1357	RR	0,74 (0,68; 0,81)	<0,001
ACT Responder	randomisierte Behandlung	608/1359	473/1357	RR	0,78 (0,71; 0,86)	<0,001
Lebensqualität						
AQLQ(S) Responder	randomisierte Behandlung	682/1359	542 /1357	RR	0,80 (0,73; 0,87)	<0,001

²¹ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		Verum	Kontrolle			
Nebenwirkungen						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	randomisierte Behandlung	194/1359	190/1357	RR	1,02 (0,85; 1,23)	0,881
Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs)	randomisierte Behandlung	16/1359	8/1357	RR	2,0 (0,86; 4,65)	0,152
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Nebennierensuppression	randomisierte Behandlung	0/1359	1/1357	RR	NBB	NBB
Asthma/Bronchospasmus	randomisierte Behandlung	20/1359	26/1357	RR	0,77 (0,43; 1,37)	0,454
Kardiovaskuläre Ereignisse	randomisierte Behandlung	35/1359	29/1357	RR	1,21 (0,74; 1,96)	0,531
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	randomisierte Behandlung	22/1359	27/1357	RR	0,81 (0,47; 1,42)	0,561
Auswirkungen auf Glukosespiegel	randomisierte Behandlung	8/1359	12/1357	RR	0,67 (0,27; 1,62)	0,499
Auswirkungen auf Kaliumspiegel	randomisierte Behandlung	4/1359	1/1357	RR	3,99 (0,45; 35,69)	0,372
Hypersensitivität	randomisierte Behandlung	6/1359	3/1357	RR	2,00 (0,50; 7,97)	0,506

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		Verum	Kontrolle			
Lokale Steroideffekte	randomisierte Behandlung	1/1359	0/1357	RR	NBB	NBB
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	randomisierte Behandlung	5/1359	6/1357	RR	0,83 (0,25; 2,72)	0,998
Okuläre Nebenwirkungen	randomisierte Behandlung	10/1359	3/1357	RR	3,33 (0,92; 12,07)	0,096
Tremor	randomisierte Behandlung	0/1359	0/1357	RR	NBB	NBB
Pneumonie (Anteil)	randomisierte Behandlung	14/1359	12/1357	RR	1,16 (0,54; 2,51)	0,847
Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)	randomisierte Behandlung	14/1359	12/1357	HR	1,18 (0,54; 2,55)	0,677
Pneumonie (tödlich)	Randomisierte Behandlung	1/1359	2/1357	RR	0,50 (0,05;5,50)	0,999
Hospitalisierungen	randomisierte Behandlung	368/1359	353/1357	Rate Ratio	1,14 (0,97; 1,34)	0,119
HR=Hazard Ratio, MD=Mittelwertdifferenz, NBB=nicht berechenbar, RR=Relatives Risiko						
Quellen: sind in den Ergebnistabellen des entsprechenden Endpunktkapitels in Anhang 4 detailliert aufgeführt						

Tabelle 3-46: Für quantitative Zielkriterien – Ergebnisse - HZA115150 (SLS Asthma)²²

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		n/N	LS-Mittelwert*	SE*	n/N	LS-Mittelwert*	SE*			
Morbidität										
Notfallmedikation	randomisierte Behandlung	1355/1359	7,8	0,14	1354/1357	8,5	0,14	MD	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,002
Lebensqualität										
EQ-5D-3L VAS	randomisierte Behandlung	1283/1359	4,0**	0,54	1271/1357	2,3**	0,54	MD	1,7 (0,2; 3,1)	0,024
<p>* Aufgrund des hier angemessenen und verwendeten ANCOVA-Modells wurde von der Dossiorvorlage abgewichen, in der die Darstellung von \bar{X} und SD vorgesehen ist</p> <p>**=Veränderung zu Baseline, MD=Mittelwertdifferenz, LS=Least Squares, SE= Standard Error (Standardfehler)</p> <p>Quellen: sind in den Ergebnistabellen des entsprechenden Endpunktkapitels in Anhang 4 detailliert aufgeführt</p>										

²² Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Im direkten Vergleich von FF/VI gegenüber einer auf ICS/LABA beruhenden Standardtherapie zeigte sich in der SLS Asthma folgendes Bild für die betrachteten dichotomen und quantitativen patientenrelevanten Endpunkte (vgl. Tabelle 3-45, Tabelle 3-46):

Bei insgesamt 6 patientenrelevanten Endpunkten wurden in der SLS Asthma statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit FF/VI beobachtet:

- Morbidität
 - ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline
 - ACT Score von mindestens ≥ 20
 - ACT Responder
 - Notfallmedikation

- Lebensqualität
 - AQLQ(S) Responder
 - EQ-5D-3L VAS

Bezüglich des Morbiditätsendpunktes „ACT Score von mindestens ≥ 20 oder einer Veränderung um ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline“ ergab sich für Patienten unter der Behandlung mit FF/VI ein Anteil von 60,2% (818/1359 Patienten) gegenüber einem Anteil von 50,4% (684/1357 Patienten) der Patienten unter ICS/LABA-Standardtherapie, welche den ACT-Zielwert in Woche 52 erreichten. Demnach führte die Therapie mit FF/VI zu einer statistisch signifikant häufigeren Erreichung dieses Endpunktes im Vergleich zu ICS/LABA-Standardtherapie (Relatives Risiko [RR]=0,84; 95% KI [0,78; 0,90]; p-Wert <0,001). Eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit FF/VI gegenüber ICS/LABA-Standardtherapie konnte hinsichtlich der Asthma-Kontrolle analog für die Endpunkte „ACT Score von mindestens ≥ 20 “ (RR=0,74; 95% KI [0,68; 0,81]; p-Wert <0,001), „ACT Responder“ (RR=0,78; 95% KI [0,71; 0,86]; p-Wert <0,001) und für den Gebrauch von Notfallmedikation (Mittelwertdifferenz [MD]=-0,6; 95% KI [-1,0; -0,2]; p-Wert=0,002) beobachtet werden.

Unter dem Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Responderanalysen zum AQLQ(S) unter FF/VI signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtscores von $\geq 0,5$ gegenüber dem Baselinewert festgestellt als bei der ICS/LABA-Standardtherapie (RR: 0,80; 95-% KI [0,73; 0,87]; p-Wert <0,001). Konsistent zu diesem Ergebnis erreichten Patienten im FF/VI-Arm unter Anwendung des generischen Messinstruments EQ-5D-3L VAS im Mittel eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität gegenüber Patienten unter ICS/LABA-Standardtherapie (Mittelwertdifferenz [MD]=1,7; 95% KI [0,2; 3,1]; p-Wert=0,024).

Für die weiteren betrachteten patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen beobachtet werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse der SLS Asthma lässt sich hinsichtlich des Asthma-Kontrollstatus (gemessen am ACT-Wert der Patienten) eine Überlegenheit der Behandlung mit FF/VI gegenüber der Behandlung mit einer Standardtherapie (ICS/LABA) ableiten, ohne dabei das Risiko von patientenrelevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu erhöhen. Gleichzeitig ergeben sich für Patienten unter FF/VI im Vergleich zu einer ICS/LABA-Standardtherapie signifikante Vorteile im Hinblick auf die Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Da SLS Asthma unter Alltagsbedingungen durchgeführt wurde, wurde ein Studiendesign gewählt, das nur minimale Interventionen erfordert, um den Eingriff in das Leben der Patienten so gering wie möglich zu halten. Dies beinhaltete auch eine deutlich geringere Besuchsfrequenz beim Studienarzt (entsprechend dem Hausarzt) als in klassischen randomisiert kontrollierten Studien – nämlich nur am Anfang und Ende der Studie (sowie am Bedarf des Patienten orientiert). Da nach einer Studiendauer von 52 Wochen nicht mehr von einer verlässlichen Erinnerung an unerwünschte Ereignisse (UEs) ausgegangen werden kann, wurde auf eine Erhebung selbiger verzichtet. Da schwerwiegende Ereignisse meist akut zu einem ärztlichen Kontakt (wie z.B. Krankenhausaufenthalt) führen, konnten diese zuverlässig erfasst werden. Darüber hinaus wurden v.a. im Zusammenhang mit Therapieumstellungen auch nicht-schwerwiegende Ereignisse berichtet. Dies betraf aufgrund der Asymmetrie des Studiendesigns in erster Linie Patienten, die auf FF/VI randomisiert wurden. In praxi wurden solche Meldungen erfasst, wenn ein Patient kurz nach Umstellung auf ein neues Medikament beispielsweise über Kopfschmerzen klagte und vom behandelnden Arzt wieder auf seine vorige Medikation umgestellt wurde, da er einen Zusammenhang zwischen dem Symptom „Kopfschmerz“ und der vorangegangenen Medikationsänderung sah.

In den ersten 3 Monaten der SLS Asthma wurden im Interventionsarm mehr Therapieanpassungen vorgenommen als unter Standardtherapie. Diese erfolgten meist nicht aufgrund fehlender Asthmakontrolle, sondern auf Wunsch der Patienten, zu einer lang etablierten Behandlung zurückzukehren. Die sich daraus ergebende Asymmetrie im Therapiewechsel erforderte einen neuen Ansatz für Analyse und Interpretation der Sicherheitsdaten, der nicht - wie in klinischen Studien üblich - allein auf der Randomisierung basieren sollte. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden ohne kausalen Zusammenhang zur gegenwärtigen Therapie erfasst.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) traten im Interventionsarm öfter auf als unter ICS/LABA-Standardtherapie. Hier wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten von FF/VI gezeigt (RR=2,62; 95% KI [2,06; 3,32]; $p < 0,001$). Die entsprechenden Raten (von Patienten mit mindestens einem UAW) lagen bei 16% im Interventionsarm und 6% im Kontrollarm.

Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Wirkstoffkombination FF/VI eine neue Behandlung darstellte, wohingegen im Kontrollarm die dem Patienten bereits bekannte Medikation fortgeführt wurde. Vermutlich ist die Umstellung auf ein neues Präparat mit einer gewissen Skepsis des Patienten und somit einer höheren Sensibilität für potentielle Nebenwirkungserscheinungen verbunden. GSK interpretiert aus diesem Grund die

beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen als nicht schwerwiegend oder patientenrelevant.

Da das Sicherheitsprofil von FF/VI bereits vor Studienbeginn gut untersucht wurde (s. z.B. ³⁰Busse, et al., 2016) und die eben erwähnten Besonderheiten des Studiendesigns berücksichtigt werden sollten, wurden in SLS Asthma relevante Safety-Signale (=UAWs, SUEs) fokussiert. Dies wurde auch so mit der Zulassungsbehörde diskutiert (³¹Collier, et al., 2017).

Tabelle 3-47: Ergebnisse für dichotome Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – exponierte Behandlung - HZA115150 (SLS Asthma)

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten [1]				Ereignisrate pro 1000 Personenjahren			
	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Mortalität								
Mortalität	4/1361	8/1630	7/1617	1/47	8,7	12,6	10,8	136,5
Nebenwirkungen								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	164 /1361	229/1630	225/1617	4/47	250,7	259,8	257,0	455,0
Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs)	13/1361	11/1630	10/1617	1/47	16,6	15,9	13,5	182,0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse								
Nebennierensuppression	0/1361	1/1630	1/1617	0/47	0,0	0,7	0,7	0,0
Asthma/Bronchospasmus	16/1361	32/1630	32/1617	0/47	17,5	23,9	24,2	0,0
Kardiovaskuläre Ereignisse	27/1361	36/1630	35/1617	1/47	28,0	29,8	29,6	45,5
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	17/1361	32/1630	32/1617	0/47	17,5	25,2	25,6	0,0
Auswirkungen auf Glukosespiegel	8 /1361	12/1630	11/1617	1/47	7,0	8,0	7,4	45,5
Auswirkungen auf Kaliumspiegel	3/1361	1/1630	1/1617	0/47	3,5	0,7	0,7	0,0

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten [1]				Ereignisrate pro 1000 Personenjahren			
	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Hypersensitivität	5/1361	3/1630	3/1617	0/47	4,4	2,0	2,0	0,0
Lokale Steroideffekte	5/1361	3/1630	3/1617	0/47	0,9	0,0	0,0	0,0
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	5/1361	6/1630	6/1617	0/47	4,4	4,0	4,0	0,0
Okuläre Nebenwirkungen	8/1361	5/1630	5/1617	0/47	7,9	3,3	3,4	0,0
Tremor	0/1361	0/1630	0/1617	0/47	0,0	0,0	0,0	0,0
Pneumonie (Anteil)	12/1361	14/1630	14/1617	0/47	10,4	9,9	10,1	0,0
*Eigene Berechnung; [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren Quellen: (59)GSK, 2017, Tabelle 3.63, 3.79)								

Bei dieser unterstützenden Analyse für Nebenwirkungs-Endpunkte wurden Patienten der Behandlung zugeteilt, die sie im Moment der Nebenwirkung erhalten haben. Diese Analyse zeigt, dass die beobachteten Nebenwirkungsraten unter FF/VI vergleichbar mit der Standardbehandlung waren.

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 3-48: Für dichotome Zielkriterien - Ergebnisse - HZA116492 (Fregate)²³

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		Verum	Kontrolle			
Mortalität						
Mortalität	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Morbidität						
Schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate)	ITT	10/210	14/210	Rate Ratio	0,7 (0,3; 1,5)	0,307
Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil)	ITT	10/210	14/210	RR	0,71 (0,32; 1,57)	0,528
Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	ITT	10/210	14/210	HR	0,66 (0,29; 1,49)	0,314
ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline	ITT	146/210	140/210	RR	0,96 (0,84; 1,09)	0,601
ACT Score von mindestens ≥ 20	ITT	142/210	131/210	RR	0,92 (0,80; 1,06)	0,306
ACT Responder	ITT	133/210	124/210	RR	0,93 (0,80; 1,09)	0,423
Lebensqualität						

²³ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		Verum	Kontrolle			
AQLQ(S) Responder	ITT	108/210	115/210	RR	1,06 (0,89; 1,27)	0,557
Nebenwirkungen						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) (nicht tödlich)	ITT	3/210	4/210	RR	0,75 (0,17; 3,31)	1,000
Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs)	ITT	8/210	4/210	RR	2,00 (0,61; 6,54)	0,380
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Nebennierensuppression	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Asthma/Bronchospasmus	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Kardiovaskuläre Ereignisse	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Auswirkungen auf den Glukosespiegel	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		Verum	Kontrolle			
Hypersensitivität	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Lokale Steroideffekte	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Okuläre Nebenwirkungen	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Tremor	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
Pneumonie (Anteil)	ITT	0/210	0/210	RR	NBB	NBB
HR=Hazard Ratio, NBB=nicht berechenbar, RR=Relatives Risiko Quellen: sind in den Ergebnistabellen des entsprechenden Endpunktkapitels in Anhang 4 detailliert aufgeführt						

Tabelle 3-49: Für quantitative Zielkriterien – Ergebnisse - HZA116492 (Fregate)²⁴

Zielkriterium	Auswertungsstrategie	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
		n/N	LS-Mittelwert*	SE*	n	LS-Mittelwert*	SE*			
Lebensqualität										
EQ-5D-3L VAS	ITT	178/210	5,3**	0,97	184/210	5,9**	0,95	MD	-0,6 (-3,3; 2,1)	0,650
<p>* Aufgrund des hier angemessenen und verwendeten ANCOVA-Modells wurde von der Dossievorlage abgewichen, in der die Darstellung von \bar{X} und SD vorgesehen ist</p> <p>**=Veränderung zu Baseline, MD=Mittelwertdifferenz, LS=Least Squares, SE=Standard Error (Standardfehler)</p> <p>Quellen: sind in den Ergebnistabellen des entsprechenden Endpunktkapitels in Anhang 4 detailliert aufgeführt</p>										

Im direkten Vergleich von FF/VI gegenüber einer auf ICS/LABA beruhenden Standardtherapie aus FP/Salm oder BUD/FOR zeigte sich in der Fregate folgendes Bild für die betrachteten dichotomen und quantitativen patientenrelevanten Endpunkte (vgl. Tabelle 3-48, Tabelle 3-49):

Für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen beobachtet werden.

²⁴ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

HZA113091 und 201378

Tabelle 3-50: Für dichotome Zielkriterien - Ergebnisse - HZA113091 und 201378²⁵

Zielkriterium	Studie	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
			Verum	Kontrolle			
Mortalität							
Mortalität	HZA113091	ITT	0/403	0/403		NBB	NBB
	201378	ITT	0/504	0/501		NBB	NBB
Morbidität							
Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil)	HZA113091	ITT	10/403	12/403	RR	0,83 (0,36; 1,91)	0,829
	201378	ITT	19/504	20/501	RR	0,94 (0,51; 1,75)	0,985
ACT Score von mindestens ≥ 20	HZA113091	ITT	266/403	253/403	RR	0,95 (0,86; 1,05)	0,377
	201378	ITT	435/504	434/501	RR	1,00 (0,96; 1,05)	0,956
ACT Responder	HZA113091	ITT	151/403	149/403	RR	0,99 (0,82; 1,18)	0,942
	201378	ITT	32/504	25/501	RR	0,79 (0,47; 1,31)	0,427

²⁵ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Zielkriterium	Studie	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
			Verum	Kontrolle			
Lebensqualität							
AQLQ(S) Responder	HZA113091	ITT	157/403	128/403	RR	0,82 (0,68; 0,98)	0,039
	201378	ITT	40/504	42/501	RR	1,06 (0,70; 1,60)	0,886
Nebenwirkungen							
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	HZA113091	ITT	213/403	198/403	RR	1,08 (0,94; 1,23)	0,324
	201378	ITT	229/504	213/501	RR	1,07 (0,93; 1,23)	0,385
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	HZA113091	ITT	4/403	5/403	RR	0,80 (0,22; 2,96)	1,000
	201378	ITT	6/504	4/501	RR	1,49 (0,42; 5,25)	0,758
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)	HZA113091	ITT	6/403	8/403	RR	0,75 (0,26; 2,14)	0,787
	201378	ITT	9/504	6/501	RR	1,49 (0,53; 4,16)	0,611
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Knochenerkrankung	HZA113091	ITT	1/403	5/403	RR	0,20 (0,02; 1,70)	0,219

Zielkriterium	Studie	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
			Verum	Kontrolle			
	201378	ITT	NE	NE	NE	NE	NE
Kardiovaskuläre Ereignisse	HZA113091	ITT	12/403	15/403	RR	0,80 (0,38; 1,69)	0,695
	201378	ITT	7/504	9/501	RR	0,77 (0,29; 2,06)	0,792
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	HZA113091	ITT	NE	NE	NE	NE	NE
	201378	ITT	3/504	0/501	RR	NBB	NBB
Auswirkungen auf den Glukosespiegel	HZA113091	ITT	3/403	0/403	RR	NBB	NBB
	201378	ITT	1/504	2/501	RR	0,50 (0,05; 5,46)	0,996
Hypersensitivität	HZA113091	ITT	12/403	6/403	RR	2,00 (0,76; 5,28)	0,233
	201378	ITT	17/504	14/501	RR	1,21 (0,60; 2,42)	0,728
Lokale Steroideffekte	HZA113091	ITT	20/403	16/403	RR	1,25 (0,66; 2,38)	0,609
	201378	ITT	21/504	16/501	RR	1,30 (0,69; 2,47)	0,515
	HZA113091	ITT	14/403	15/403	RR	0,93 (0,46; 1,91)	1,000

Zielkriterium	Studie	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
			Verum	Kontrolle			
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	201378	ITT	22/504	13/501	RR	1,68 (0,86; 3,30)	0,174
Okuläre Nebenwirkungen	HZA113091	ITT	NE	NE	NE	NE	NE
	201378	ITT	2/504	0/501	RR	NBB	NBB
Tremor	HZA113091	ITT	NE	NE	NE	NE	NE
	201378	ITT	1/504	1/501	RR	0,99 (0,06; 15,85)	0,482
Pneumonie (Anteil)	HZA113091	ITT	0/403	2/403	RR	NBB	NBB
	201378	ITT	2/504	0/501	RR	NBB	NBB
Hospitalisierungen (Notaufnahme)	HZA113091	ITT	3/403	5/403	RR	0,60 (0,14; 2,49)	0,722
	201378	ITT	NE	NE	NE	NE	NE
Hospitalisierungen (Normalstation)	HZA113091	ITT	1/403	2/403	RR	0,50 (0,05; 5,49)	1,000
	201378	ITT	NE	NE	NE	NE	NE

Zielkriterium	Studie	Auswertungsstrategie	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
			Verum	Kontrolle			
MD=Mittelwertdifferenz, NBB=nicht berechenbar, NE=Nicht erhoben, RR=Relatives Risiko Quellen: sind in den Ergebnistabellen des entsprechenden Endpunktkapitels in Anhang 4 detailliert aufgeführt							

Tabelle 3-51: Für quantitative Zielkriterien – Ergebnisse - HZA113091 und 201378²⁶

Zielkriterium	Studie	Auswertungsstrategie	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
			n	LS-Mittelwert*	SE*	n	LS-Mittelwert*	SE*			
Lebensqualität											
EQ-5D-3L VAS	HZA113091	ITT	343	5,5**	0,60	349	4,1**	0,60	MD	1,4 (-0,3; 3,0)	0,110
	201378	ITT	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
* Aufgrund des hier angemessenen und verwendeten ANCOVA-Modells wurde von der Dossievorlage abgewichen, in der die Darstellung von \bar{X} und SD vorgesehen ist **=Veränderung zu Baseline, MD=Mittelwertdifferenz, LS=Least Squares, SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: sind in den Ergebnistabellen des entsprechenden Endpunktkapitels in Anhang 4 detailliert aufgeführt											

²⁶ Tabelle aus Formatvorlage des G-BA

Im direkten Vergleich von FF/VI mit FP/Salm, zeigten die pivotalen Studien HZA113091 und 201378 folgendes Bild für die betrachteten dichotomen und quantitativen patientenrelevanten Endpunkte (vgl. Tabelle 3-50, Tabelle 3-51):

- Bei folgendem patientenrelevanten Endpunkt aus der Kategorie Lebensqualität wurde in der Studie HZA113091 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit FF/VI beobachtet: AQLQ(S) Responder

Unter dem Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Responderanalysen zum AQLQ(S) unter FF/VI signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtscores von $\geq 0,5$ gegenüber dem Baselinewert in Woche 24 festgestellt als bei FP/Salm (RR: 0,82; 95-% KI [0,68; 0,98]; p-Wert=0,039).

Für die weiteren betrachteten patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse der pivotalen Studien HZA113091 und 201378, lässt sich hinsichtlich des Asthma-Kontrollstatus (gemessen am ACT-Wert der Patienten) und den unerwünschten Ereignissen der Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit FF/VI und der Behandlung mit FP/Salm ableiten. Jedoch ergeben sich für Patienten unter FF/VI im Vergleich zu FP/Salm signifikante Vorteile im Hinblick auf die Lebensqualität.

Anlage 3-c: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten²⁷

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.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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. Quellspezifische 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.

²⁷ Anlage 3c entspricht Anlage 3b aus Formatvorlage des G-BA

Studie: HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle : Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der HZA115150 (SLS Asthma)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-

Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Notfallmedikation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: ACT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: AQLQ(S)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: EQ-5D-3L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden 2554 von 2716 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten liegt bei >5%.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten. Zusammen mit der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips (s.o.) ergibt sich für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Pneumonie (Anteil)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Pneumonie (tödlich)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA115150 (SLS Asthma) die Möglichkeit der Patienten, nach Ermessen des behandelnden Arztes, Anpassungen der randomisierten Start-Therapie vorzunehmen. Diese Anpassungen umfassten Änderungen der Dosis, Änderungen innerhalb einer Therapiekategorie sowie Änderungen zwischen Therapiekategorien. Um mögliche Verzerrungen durch den Therapiewechsel zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA115150 (SLS Asthma) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Studie: HZA116492 (Fregate)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der HZA116492 (Fregate) (⁶⁰ GSK, 2018)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können

und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: ACT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: AQLQ(S)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: EQ-5D-3L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden 362 von 420 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten liegt bei >5%.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten. Zusammen mit der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips (s.o.) ergibt sich für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Endpunkt: Pneumonie (Anteil)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III und wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung war nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln.

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:

Um dem klinischen Alltag möglichst nahe zu kommen, ist ein weiterer Aspekt der HZA116492 (Fregate) die Möglichkeit der Patienten Anpassungen der randomisierten Start-Therapie in Form von Dosisänderungen vorzunehmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZA116492 (Fregate) ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene und direkte Vergleichsstudie der Phase III. Die Studie wurde als unverblindete Studie durchgeführt, da sie das Ziel hatte, zwei Therapieregimes unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Die Nicht-Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann dazu beitragen, dass die beobachteten Effekte auf die Kenntnis über die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Nicht-Verblindung war jedoch nötig, um die Studie möglichst nah an den Alltagsbedingungen durchführen zu können und somit eine repräsentative, relevante Behandlungssituation widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotenzial so gering wie möglich zu halten, so dass dieses zusammenfassend als moderat eingestuft werden kann.

Studie: HZA113091

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der HZA113091	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

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:

Für die Analyse der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: ACT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes ACT in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: AQLQ(S)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes AQLQ(S) in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: EQ-5D-3L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 wurden 692 von 806 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten liegt bei >5%.

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 Analyse des Endpunktes EQ-5D-3L VAS in der Studie HZA113091 ergibt sich aufgrund der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips (s.o.) ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Studienabbruchs wegen unerwünschte Ereignisse in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Pneumonie (Anteil)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes Peumonie (Anteil) in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse der Hospitalisierungen in der Studie HZA113091 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der 201378	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

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:

Für die Analyse der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 Analyse der schweren Asthma-Exazerbationen(Anteil) in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: ACT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des ACT in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: AQLQ(S)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse des AQLQ(S) in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse der unerwünschten Ereignisse in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Pneumonie (Anteil)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten 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 Analyse der Pneumonie (Anteil) in der Studie 201378 ergeben sich keine Hinweise für 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)

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:

Anlage 3-d: Studienextraktionsbogen für systematische Übersichten²⁸

Es wurde keine systematische Übersicht identifiziert.

Nr.	Feld	Hinweise
1.	Autor	
2.	Titel	
3.	Quelle	
4.	Bezugsrahmen	
5.	Fragestellung / Zielsetzung	
6.	Krankheit	
7.	Intervention	
8.	Einschlusskriterien	<i>The selection criteria (i.e. population, intervention, outcome, and study design): methods for validity assessment, data abstraction, and study characteristics, and quantitative data synthesis in sufficient detail to permit replication</i>
9.	Ausschlusskriterien	
10.	Ergebnis der Recherche	<i>Characteristics of the RCTs included and excluded: qualitative and quantitative findings (i.e. point estimates and confidence intervals); and sub-group analyses</i>
11.	Einführung	<i>The explicit clinical problem, biological rationale for the intervention and rationale for the review</i>
12.	Beschreibung der Suche	<i>The information sources in detail (e.g. databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand-searching), and any restrictions (years considered, publication status, language of publication)</i>
13.	Methodische Beschreibung des Vorgehens	<i>Data abstraction: The process or processes used (e.g. completed independently, in duplicate)</i>
14.	Validität	<i>The criteria and process used (e.g. masked conditions, quality assessment, and their findings)</i>
15.	Charakterisierung der Studien	<i>The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, and how clinical heterogeneity was assessed</i>

²⁸ Anlage 3d entspricht Anlage 3c aus Formatvorlage des G-BA

16.	Quantitative Ergebnisse der Synthese	<i>The principal measures of effect (e.g. relative risk), method of combining results (statistical testing and confidence intervals), handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed; a rationale for any apriori sensitivity and sub-group analyses; and any assessment of publication bias</i>
17.	Darstellung in einem Flussdiagramm	<i>Trial flow: Provide a meta-analysis profile summarising trial flow</i>
18.	Charakterisierung der gefunden Studien	<i>Present descriptive data for each trial (e.g. age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)</i>
19.	Nebenwirkungen	
20.	Schlussfolgerung	<i>The main results</i>
21.	Bewertung der methodischen Qualität	<i>Summarise key findings; discuss clinical inferences based on internal and external validity; interpret the results in the light of the totality of available evidence; describe potential biases in the review process e.g. publication bias); and suggest a future re-search agenda</i>

Anlage 3-e: Suchstrategien²⁹

Anlage 3-e.1: Suchstrategien – Datenbankenrecherche

Tabelle 3-52: Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche in Medline

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	04.12.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"fluticasone furoate"[Supplementary Concept] OR "Fluticasone"[MeSH Terms]	2.985
2	"fluticasone*"[All Fields] OR "gw685698"[All Fields]	4.109
3	#1 OR #2	4.109
4	"vilanterol"[Supplementary Concept]	135
5	"vilanterol*"[All Fields] OR "gw642444"[All Fields]	251
6	#4 OR #5	251
7	#3 AND #6	147
8	"fluticasone furoate-vilanterol trifenate"[Supplementary Concept]	7
9	"relvar"[All Fields] OR "breo"[All Fields] OR "FF/VI"[All Fields] OR "gsk2285997"[All Fields]	182
10	#8 OR #9	185
11	#7 OR #10	256

²⁹ Anlage 3e entspricht Anlage 3d aus Formatvorlage des G-BA

Anlage 3-e.2: Suchstrategien – Leitlinienrecherche

Tabelle 3-53: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in der Datenbank „deutsche Versorgungsleitlinien“

Datenbankname	deutsche Versorgungsleitlinien
Internetadresse	http://www.versorgungsleitlinien.de
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie	Bei der Recherche in Leitliniendatenbanken und bei Leitlinienanbietern richtet sich die anzuwendende Suchstrategie nach dem Aufbau und den Möglichkeiten der jeweiligen Internetseiten. Diese Internetseite ermöglicht keine Recherche mit Schlagwörtern, sodass jeweils die gesamte Liste von veröffentlichten Leitlinien zur Indikation Asthma durchgesehen wird.
Treffer	1 Treffer (Leitlinie) mit 3 Dokumenten

Tabelle 3-54: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in der Datenbank „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)“

Datenbankname	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Internetadresse	http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie	asthma [mit Suche in MeSH]
Treffer	8 Treffer (Leitlinien) mit insgesamt 14 Dokumenten

Tabelle 3-55: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „Evidence based Guidelines“

Datenbankname	Evidence based Guidelines
Internetadresse	http://ebmg.wiley.com
Die Datenbank „Evidence based Guidelines“ wird von Wiley nicht mehr betrieben.	

Tabelle 3-56: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „TRIP database“

Datenbankname	TRIP database
Internetadresse	https://www.tripdatabase.com
Datum der Suche	19.12.2017
Suchstrategie	asthma AND (fluticasone OR vilanterol OR FF/VI) [IN Guidelines]
Treffer	27

Tabelle 3-57: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „National Guideline Clearinghouse (NGC)“

Datenbankname	National Guideline Clearinghouse (NGC)
Internetadresse	https://www.guideline.gov
Datum der Suche	19.12.2017
Suchstrategie	asthma AND (fluticasone OR vilanterol OR FF/VI)
Treffer	1

Tabelle 3-58: Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in in der Datenbank „Guidelines International Network (G-I-N)“

Datenbankname	Guidelines International Network – G-I-N database
Internetadresse	http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library
Datum der Suche	19.12.2017
Suchstrategie	asthma AND (fluticasone OR vilanterol OR FF/VI) [IN Publication: Guideline]
Treffer	0

Anlage 3-e.3: Suchstrategien – HTA-Berichte

Tabelle 3-59: Suchstrategie für die Recherche nach HTA-Berichten in der Datenbank „Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)“

Datenbankname	Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)	
Suchoberfläche	DIMDI (Expertensuche)	
Datum der Suche	04.12.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	UT=Fluticasone furoate/vilanterol	0
2	UTG= Fluticasone furoate/vilanterol	0
3	fluticasone furoate	0
4	Vilanterol	2
Treffer gesamt		2

Tabelle 3-60: Suchstrategie für die Recherche nach HTA-Berichten in der Datenbank „Centre for Reviews and Dissemination (CRD)“

HTA-Berichte	Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
Internetadresse	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie	(fluticasone) OR (vilanterol) OR (relvar) IN HTA
Treffer	17

Tabelle 3-61: Suchstrategie für die Recherche nach HTA-Berichten in der „Cochrane Datenbank für systematische Übersichten

Datenbankname	Cochrane Datenbank für systematische Übersichten	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	04.12.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees	1.146
2	fluticasone* or gw685698	4.346
3	#1 or #2	4.346
4	vilanterol* or gw642444	329
5	#3 and #4	223
6	relvar or breo or “FF/VI” or gsk2285997	121
7	#5 or #6	223
	All Results	223
	Technology Assessments	3

Anlage 3-e.4: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. 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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Tabelle 3-62: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „clinicaltrials.gov“

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie 1	Advanced Search: (fluticasone OR gw685698) AND (vilanterol OR gw642444) [Other Terms]
Treffer 1	84
Suchstrategie 2	Advanced Search: relvar OR breo OR FF/VI OR gsk2285997[Other Terms]
Treffer 2	50
Treffer gesamt (Unikate)	86

Tabelle 3-63: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „EU-CTR“

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie 1	Basic Search: (fluticasone OR gw685698) AND (vilanterol OR gw642444)
Treffer 1	51
Suchstrategie 2	Basic Search: relvar OR breo OR FF/VI OR gsk2285997
Treffer 2	32
Treffer gesamt (Unikate)	51

Tabelle 3-64: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „ICTRP WHO“

Studienregister	ICTRP WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie 1	Basic Search: fluticasone AND vilanterol
Treffer 1	93
Suchstrategie 2	Basic Search: fluticasone AND gw642444
Treffer 2	66
Suchstrategie 3	Basic Search: gw685698 AND vilanterol
Treffer 3	24
Suchstrategie 4	Basic Search: gw685698 AND gw642444
Treffer 4	39
Suchstrategie 5	Basic Search: relvar OR breo OR FF/VI OR gsk2285997
Treffer 5	56
Treffer gesamt (Unikate)	126

Tabelle 3-65: Suchstrategien für die Recherche im Studienregister „Pharmnet.Bund“

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie 1	fluticasone? [Textfelder] UND vilanterol? [Textfelder]
Treffer 1	14
Suchstrategie 2	fluticasone? [Textfelder] UND ?642444 [Textfelder]
Treffer 2	13
Suchstrategie 3	?685698 [Textfelder] UND vilanterol? [Textfelder]
Treffer 3	2
Suchstrategie 4	?685698 [Textfelder] UND ?642444 [Textfelder]
Treffer 4	2
Suchstrategie 5	relvar? [Textfelder] ODER breo? [Textfelder] ODER FF/VI [Textfelder] ODER ?2285997[Textfelder]
Treffer 5	13
Treffer gesamt (Unikate)	25

4 Anhang

Als Anhang sind die Dokumente, die für die Aussagen in den Abschnitten 2 und 1 herangezogen werden, sowie eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers beizufügen. Siehe dazu auch die **Hinweise zur Erstellung und Einreichung des Dossiers**

4.1 Weitere Unterlagen

Tabelle 4-1: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI (FF 100 mcg/VI 25 mcg oder FF 200 mcg/VI 25 mcg)	Fortsetzung der Asthma- Standardtherapie (ICS- Monotherapie, Fixkombination ICS/LABA oder ICS/LABA in separaten Inhalatoren; folgende ICS/LABA- Kombinationen wurden im Vergleichsarm verwendet: FP/Salm, BUD/FOR, BEC/FOR, FP/FOR	Vorbehandlung: Mindestens vier Wochen vor Visite 2 eine Erhaltungstherapie aus ICS alleine oder in Kombination mit LABA (als Fixkombination oder über einen separaten Inhalator). Weitere Asthmamedikation, wie beispielweise Antileukotriene, war nicht gestattet. Bedarfsmedikation: Notfallmedikation (Salbutamol) war während der Studie erlaubt.
HZA116492 (Fregate)	FF/VI (FF 100 mcg/VI 25 mcg oder FF 200 mcg/VI 25 mcg)	Übliche Asthma- Standardtherapie mit ICS/LABA- Fixkombination (FP/Salm 250 mcg/50 mcg oder 500 mcg/50 mcg; oder BUD/FOR 200 mcg/6 mcg or 400 mcg/12 mcg)	Vorbehandlung: Mindestens vier Wochen vor Visite 2 eine Erhaltungstherapie aus ICS alleine. Alternativ zur alleinigen Behandlung mit einem ICS ist eine andere Basismedikation zur Behandlung des Asthmas zulässig, beispielsweise Antileukotriene oder Theophyllin. Bedarfsmedikation: Begleitende Asthmamedikation war während der Studie gestattet. Orale Kortikosteroide wie Prednisolon waren während der Behandlung nur im Fall einer Exazerbation erlaubt. Notfallmedikation (Salbutamol) wurde während der Studie bei Bedarf verschrieben.

HZA113091	FF/VI 100/25 mcg	FP/Salm 250/50 mcg	<p>Vorbehandlung:</p> <p>Dauerhafte Anwendung von systemischen mitteldosierten Kortikosteroiden für mindestens 12 Wochen vor Visite 1.</p> <p>Immunsuppressiva sowie Medikation, die den Verlauf von Asthma signifikant beeinflussen oder die Wirkung der Studienmedikation beeinflussen könnte, ist nicht gestattet.</p> <p>Bedarfsmedikation:</p> <p>Notfallmedikation war nur in Form von in der Studie ausgegebenen Albuterol/Salbutamol erlaubt.</p>
201378	FF/VI 100/25 mcg	FP/Salm 250/50 mcg	<p>Vorbehandlung:</p> <p>Mindestens 12 Wochen vor Visite 1 behandelt mit ICS und LABA (entsprechend FP/Salm 250/50 BID oder gleichwertige Kombination mittels separater Inhalatorien).</p> <p>Bedarfsmedikation:</p> <p>Notfallmedikation (Albuterol/ Salbutamol) war während der Studie erlaubt.</p> <p>Weitere Asthmamedikation wie starke Cytochrom P450 3A4 Hemmer, Antihistamine und nasale Dekongestiva, Nicht-verschreibungspflichtige Hustenblocker, Intranasales Natriumcromoglykat oder Nedocromil für Allergien.</p>

Tabelle 4-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Behandlungsarm	Auswertungss strategie	N	Alter			Geschlecht		BMI	Rasse	
			Jahre Mittelwert (SD)	≤50 Jahre n (%)	>50 Jahre n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	kg/m2 Mittelwert (SD)	Weiß n (%)	Andere n (%)
HZA115150 (SLS–Asthma) FF/VI AST	randomisierte Behandlung	1359	50,3 (15,70)	674 (50)	685 (50)	542 (40)	817 (60)	30,1 (6,81)	1272 (94)	87 (6)*
		1357	49,9 (16,60)	675 (50)	682 (50)	523 (39)	834 (61)	30,5 (7,23)	1281 (95)	74 (5)*
HZA116492 (Fregate) FF/VI ICS/LABA	ITT	210	49,3 (14,67)	99 (47)	111 (53)	65 (31)	145 (69)	29,03 (5,746)	203 (97)	7 (3)*
		210	47,5 (14,99)	114 (54)	96 (46)	86 (41)	124 (59)	27,83 (5,517)	204 (97)	6 (4)*
HZA113091 FF/VI FP/Salm	ITT	403	43,8 (15,86)	245 (61)	158 (39%)	159 (39)	244 (61)	NE	242 (60)	161 (40)*
		403	41,9 (16,90)	264 (66)	139 (34%)	158 (39)	245 (61)	NE	232 (58)	171 (42)*
201378 FF/VI FP/Salm	ITT	504	44,4 (16,30)	316 (63)	188 (37)	190 (38)	314 (62)	NE	416 (83)	88 (17)*
		501	43,0 (15,20)	331 (66)	170 (34)	165 (33)	336 (67)	NE	408 (81)	93 (19)*

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=Nicht erhoben, *Eigene Berechnung
 Quellen: ⁶³GSK, 2017, Tabelle 1.12, 1.17;⁶¹GSK, 2017, Tabelle 1.6, 1.8;⁶²GSK, 2017, Tabelle 1.1;⁶³GSK, 2017, Tabelle 1.1;⁴⁸GSK, 2012, Tabelle 5.10, 5.13;⁶⁴GSK, 2017, Tabelle 1.12, 1.16, 1.33)

Studie Behandlungsarm	Auswertungs- strategie	N	Anzahl der Asthma-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Baseline				ACT zu Baseline				
			0 n (%)	1 n (%)	>1 n (%)	Mittelwert (SD)	≥24 n (%)	≥20 n (%)	16-19 n (%)	<17 n (%)	≤15 n (%)
HZA115150 (SLS Asthma) FF/VI AST	randomisierte Behandlung	1359	807 (59)	332 (24)	220 (16)	0,7 (1,24)	NE	337 (25)	402 (30)	NE	620 (46)
		1357	758 (56)	350 (26)	249 (18)	0,8 (1,28)	NE	341 (25)	392 (29)	NE	624 (46)
HZA116492 (Fregate) FF/VI ICS/LABA	ITT	210	155 (74)	31 (15)	24 (11)	0,4 (0,82)	NE	NE	NE	78 (38)	NE
		210	162 (77)	25 (12)	23 (11)	0,4 (0,94)	NE	NE	NE	71 (34)	NE
HZA113091 FF/VI FP/Salm	ITT	403	NE	NE	NE	NE	NE	199 (50)	201 (50)		
		403	NE	NE	NE	NE	NE	198 (50)	202 (51)		
201378 FF/VI FP/Salm	ITT	504	428 (85)	68 (13)	8 (2)*	NE	342 (68)	NE	NE	NE	NE
		501	412 (82)	82 (16)	7 (1)*	NE	321 (64)	NE	NE	NE	NE

*=Eigene Berechnung, NE=Nicht erhoben
Quellen: ⁶¹GSK, 2017, Tabelle 1.12, 1.14; ⁶²GSK, 2017, Tabelle 1.1; ⁶³GSK, 2017, Tabelle 1.1; ⁶⁴GSK, 2017, Tabelle 1.22, 2.1)

Studie Behandlungsarm	Auswertungss- strategie	N	Dauer der Asthma-Erkrankung		Vortherapie zu Baseline		Raucherstatus	
			≤10 Jahre n (%)	≥10 Jahre n (%)	ICS n (%)	ICS/LABA n (%)	Raucher (aktuell) n (%)	Packungsjahre in % Mittelwert (SD) Raucher (aktuell)
HZA115150 (SLS Asthma)	Randomisierte Behandlung							
FF/VI		1359	313 (23)*	1045 (77)	34 (3)	1325 (97)	291 (22)	19,40 (16,659)
AST		1357	312 (23)*	1045 (77)	32 (2)	1325 (98)	289 (21)	17,37 (15,185)
HZA116492 (Fregate)	ITT							
FF/VI		210	89 (42)	121 (58)	191 (91)	NE	20 (10)	5,2 (2,86) [1]
ICS/LABA		210	83 (40)	127 (60)	191 (91)	NE	23 (11)	5,2 (3,72) [1]
HZA113091	ITT							
FF/VI		403	104 (26)*	299 (74)	125 (31)	279 (69)	0 (0)	NZ
FP/Salm		403	100 (25)*	303 (75)	123 (31)	279 (69)	0 (0)	NZ
201378	ITT							
FF/VI		504	207 (41)*	297 (59)	0 (0) [2]	504 (100) [2]	0 (0) [2]	NZ
FP/Salm		501	212 (42)*	289 (58)	0 (0) [2]	501 (100) [2]	0 (0) [2]	NZ

*=Eigene Berechnung, SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=Nicht erhoben, NZ=Nicht zutreffend
[1] Gemeinsamer Wert von aktuellen und ehemaligen Rauchern
[2] basierend auf Einschlusskriterien
Quellen: ⁴⁸GSK, 2012, Tabelle 5.15, 5.29;⁵³GSK, 2017, Tabelle 1.20;⁶⁰GSK, 2018, Tabelle 14;⁶¹GSK, 2017, Tabelle 1.10, 1.14, 1.16;⁶⁴GSK, 2017, Tabelle 1.20, 1.24)

Endpunkt: Mortalität– RCT

Tabelle 4-3: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle mit jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde von V1 (Baseline) bis V6 (Woche 52) erhoben.
HZA116492 (Fregate)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle mit jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde von V1 (Baseline) bis V6 (Woche 24) erhoben.
HZA113091	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle mit jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als weiteres schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde von V2 (Randomisierung) bis V6 (Woche 24) erhoben.
201378	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle mit jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als tödliches schweres unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde von V3 (Randomisierung) bis V7 (Woche 24) erhoben.

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-4: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Mortalität - randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Todesfälle, n (%)	5 (<1)	7 (<1)
Relatives Risiko	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 2,24)	
p-Wert	0,770	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,00)	
Odds Ratio	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 2,25)	

Studie	Ergebnisse für Mortalität - randomisierte Behandlung – 52 Wochen
	statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test mit Yates -Kontinuitätskorrektur
	Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.55)

Tabelle 4-5: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen– exponierte Behandlung - 52 Wochen				
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS	
	Auswertungsstrategie		Exponierte Behandlung		
	N [1]	1361	1630	1617	47
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1144,7	1508,6	1486,6	22,0
	Anzahl Personen mit einem tödlichen SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (<1*)	8 (<1*)	7 (<1*)	1 (2*)
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	8,7	12,6	10,8	136,5
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.63)					

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Mortalität – randomisierte Behandlung - 52 Wochen		
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST	
Kein Therapiewechsel			
	Auswertungsstrategie		
	Randomisierte Behandlung		
	N	1039	1203
	Todesfälle, n (%)	4 (<1)	5 (<1)
	Relatives Risiko	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 3,44)	

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Mortalität – randomisierte Behandlung - 52 Wochen	
	p-Wert	0,825
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,00)
	Odds Ratio	0,93
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 3,46)
Therapiewechsel		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	320 154
	Todesfälle, n (%)	1 (<1) 2 (1)
	Relatives Risiko	0,24
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 2,63)
	p-Wert	0,516
	Absolute Risikoreduktion	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,01)
	Odds Ratio	0,24
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 2,65)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.94)		

Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - Exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Mortalität - exponierte Behandlung - 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Kein Therapiewechsel				
	Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung		
	N [1]	1039	1203	1203 0
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1015,5	1181,1	1181,1 0,0
	Anzahl Personen mit einem tödlichen SUE während Verabreichung	4 (<1*)	5 (<1*)	5 (<1*) 0

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Mortalität - exponierte Behandlung - 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
der Studienmedikation, n (%)				
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	9,8	10,2	10,2	0,0
Therapiewechsel				
Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
N [1]	322	427	414	47
Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	129,2	327,5	305,5	22,0
Anzahl Personen mit einem tödlichen SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	3 (1*)	2 (<1*)	1 (2*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	0,0	21,4	13,1	136,5
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren Quellen: ⁽³⁷⁾ GSK, 2017, Tabelle 3.25)				

HZA116492 (Fregate)

In der Studie HZA116492 (Fregate) ist kein Todesfall aufgetreten.

HZA113091 und 201378

In den Studien HZA113091 und 201378 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate) – RCT

Tabelle 4-8: Operationalisierung von schweren Asthma-Exazerbation (Jahresrate)

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	<p>Eine schwere Asthma-Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) oder Antibiotikum erfordert, oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika einhergeht.</p> <p>In der Analyse wurden alle schweren Asthma- Exazerbationen, die zwischen V2 (Baseline) und V6 (Woche 52) auftraten, berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Eine schwere Asthma- Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) für mindestens 3 Tage erfordert, oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme aufgrund des Asthmas bei dem systemischen Kortikosteroiden benötigt werden.</p> <p>In der Analyse wurden alle schweren Asthma- Exazerbationen, die zwischen V2 (Baseline) und V6 (Woche 24) auftraten, berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p>
HZA113091	NE
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-9: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	449 (33)	491 (36)
Exazerbation Jahresrate	0,47 (0,43; 0,52)	0,52 (0,48; 0,57)
Rate Ratio	0,91	
95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,02)	

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
	p-Wert	0,116
statistische Methodik:	p-Wert: GLM (Negativ-Binomial) mit logistischer Link Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable und den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore zu Baseline gemäß Randomisierungs-Stratifizierung, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Geschlecht und Alter.	
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.50, 2.60)		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-10: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Kein Therapiewechsel		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	303 (29)	408 (34)
Exazerbation Jahresrate	0,42	0,49
Rate Ratio	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 0,98)	
p-Wert	0,027	
Therapiewechsel		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	320	154
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	146 (46)	83 (54)
Exazerbation Jahresrate	0,65	0,79
Rate Ratio	0,83	

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
	95% Konfidenzintervall	(0,63; 1,09)
	p-Wert	0,173
statistische Methodik:	p-Wert: GLM (Negativ-Binomial) mit logistischer Link Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable und den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore zu Baseline gemäß Randomisierungs-Stratifizierung, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Geschlecht, Alter, Therapieanpassung und dem Interaktionsterm für randomisierte Behandlung und Therapieanpassung..	
Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.125, 2.126)		

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-11: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für Schwere Asthma- Exazerbationen (Jahresrate) – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Auswertungsstrategie	ITT	
N	210	210
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (5)	14 (7)
Exazerbation Jahresrate	0,0002	0,0004
Rate Ratio	0,7	
95% Konfidenzintervall	(0,3; 1,5)	
p-Wert	0,307	
statistische Methodik:	p-Wert: GLM (Negativ-Binomial) mit logistischer Link Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable und den Kovariablen: randomisierte Behandlung, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Geschlecht, Alter und Region	
Quellen: (⁶⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.53, 2.55)		

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) – RCT

Tabelle 4-12: Operationalisierung von schwere Asthma- Exazerbation (Anteil)

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	NE
HZA116492 (Fregate)	<p>Eine schwere Asthma- Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) für mindestens 3 Tage erfordert, oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme aufgrund des Asthmas bei dem systemischen Kortikosteroiden benötigt werden.</p> <p>In der Analyse wurden alle schweren Asthma- Exazerbationen, die zwischen V2 (Baseline) und V6 (Woche 24) auftraten, berücksichtigt.</p>
HZA113091	<p>Eine schwere Asthma- Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen oder oralen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) für mindestens 3 Tage erforderte oder entweder eine Hospitalisierung oder eine Aufnahme in die Notaufnahme aufgrund des Asthmas nötig machte, bei der systemische Kortikosteroiden verabreicht wurden.</p> <p>Obwohl schwere Asthma- Exazerbationen die Definition eines SUEs erfüllten wurden sie gesondert im Exazerbations-Log im Fragebogen erfasst.</p> <p>Schwere Asthma- Exazerbationen wurden von V2 (Randomisierung) bis V6 (24 Wochen) berücksichtigt.</p>
201378	<p>Eine schwere Asthma- Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) für mindestens 3 Tage erforderte oder entweder eine Hospitalisierung oder Aufnahme in die Notaufnahme aufgrund des Asthmas nötig machte, bei der systemische Kortikosteroiden verabreicht wurden.</p> <p>Schwere Asthma- Exazerbationen wurden von V3 (Randomisierung) bis zu V7 (24 Wochen) berücksichtigt.</p>

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-13: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA116492 (Fregate)– 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen	
	FF/VI	ICS/LABA
HZA116492		
	Auswertungsstrategie	
	ITT	
	N	ITT
	210	210
	Anzahl Personen mit mindestens einer schweren Asthma-	ITT
	10 (5)	14 (7)

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen	
HZA116492	FF/VI	ICS/LABA
Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,57)	
p-Wert	0,528	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
95% Konfidenzintervall	(-0,06; 0,03)	
Odds Ratio	0,70	
95% Konfidenzintervall	(0,30; 1,61)	
statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur		
Quellen: ⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.26)		

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-14: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie		
ITT		
N	403	403
Anzahl Personen mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
	10 (2)	12 (3)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,36; 1,91)	
p-Wert	0,829	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,02)	
Odds Ratio	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,94)	
201378	FF/VI	FP/Salm

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen	
	Auswertungsstrategie	ITT
	N	504
		501
	Anzahl Personen mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	19 (4)
		19 (4)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	
	Relatives Risiko	0,94
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 1,75)
	p-Wert	0,985
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,02)
	Odds Ratio	0,94
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 1,79)
	statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.25; ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.25)		

Endpunkt: Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – RCT

Tabelle 4-15: Operationalisierung von schweren Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	<p>Eine schwere Asthma- Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) oder Antibiotikum erfordert, oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika einhergeht.</p> <p>In der Analyse wurden alle schweren Asthma- Exazerbationen, die zwischen V2 (Baseline) und V6 (Woche 52) auftraten, berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wurde als Hazard Ratio dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels „Cox- Proportional-Hazard-Modell“ unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Eine schwere Asthma- Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) für mindestens 3 Tage erfordert, oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme aufgrund des Asthmas bei dem systemischen Kortikosteroiden benötigt werden.</p> <p>In der Analyse wurden alle schweren Asthma- Exazerbationen, die zwischen V2 (Baseline) und V6 (Woche 24) auftraten, berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wurde als Hazard Ratio dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels „Cox- Proportional-Hazard-Modell“ unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p>
HZA113091	NE
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-16: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma)

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS–Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie	
	Randomisierte Behandlung	
	N	
	1359	1357
	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	449 (33)	491 (36)

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 52 Wochen		
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%)	34,0	36,9
	95% Konfidenzintervall	(31,5; 36,6)	(34,3; 39,5)
	Hazard Ratio	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,01)	
	p-Wert	0,068	
	statistische Methodik:	Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert nach Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht und Alter	
Quellen: ³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.60)			

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	303 (29)	408 (34)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%)	30,0	34,5
95% Konfidenzintervall	(27,3; 32,9)	(31,9; 37,3)
Hazard Ratio	0,82	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 0,95)	
p-Wert	0,009	
Relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	320	154

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 52 Wochen	
	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	146 (46) 83 (54)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%)	47,1 55,0
	95% Konfidenzintervall	(41,6; 52,8) (47,2; 63,1)
	Hazard Ratio	0,85
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,11)
	p-Wert	0,223
	statistische Methodik:	Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und P-Wert nach Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht, Alter, Therapieanpassung und den Interaktionsterm für randomisierte Behandlung und Therapieanpassung.
Quellen: ³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.126)		

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-18: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
	Auswertungsstrategie ITT	
	N	210 210
	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Asthma-Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (5) 14 (7)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%)	5,0 7,3
	95% Konfidenzintervall	(2,7; 9,1) (4,4; 12,0)
	Hazard Ratio	0,66
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,49)

Studie	Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 24 Wochen	
	p-Wert	0,314
	statistische Methodik:	Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und P-Wert nach Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, Geschlecht, Alter und Region.
Quellen: (⁶⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.53, 2.56)		

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Notfallmedikation – RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Notfallmedikation

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	Der Endpunkt Notfallmedikation berücksichtigt die Anzahl der Salbutamol-Inhalatoren (adjustiert als Äquivalent zu 200 Hüben), erfasst über die Anzahl der von den an der Studie beteiligten Apotheken im gesamten Behandlungszeitraum abgegebenen Inhalatoren. In der Analyse wurden alle abgegebenen Salbutamol-Inhalatoren zu Woche 52 berücksichtigt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum mittels ANCOVA-Modell mit Adjustierung von Kovariablen.
HZA116492 (Fregate)	NE
HZA113091	NE
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Notfallmedikation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	1359
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	n [1]	1355
	LS-Mittelwert (SE)	7,8 (0,14)
	Differenz [2]	-0,6
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; -0,2)
	p-Wert	0,002
	statistische Methodik:	ANCOVA-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht, Alter und Anzahl an Salbutamol-Inhalatoren (Jahresrate im Jahr vor Baseline) [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA-Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte
SE=Standard Error (Standardfehler), LS=Least Squares Quellen: ³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.40		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse: Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie			Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Notfallmedikation – 52 Wochen		
HZA115150 (SLS Asthma)		FF/VI	AST		
Keine relevante Therapieanpassung					
Auswertungsstrategie		Randomisierte Behandlung			
N		1039		1203	
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52					
n [1]		1035		1201	
LS-Mittelwert (SE)		7,5 (0,16)		8,4 (0,15)	
Differenz [2]				-0,9	
95% Konfidenzintervall				(-1,3; -0,4)	
p-Wert				<0,001	
Relevante Therapieanpassung					
Auswertungsstrategie		Randomisierte Behandlung			
N		320		154	
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52					
n [1]		320		153	
LS-Mittelwert (SE)		8,9 (0,29)		9,2 (0,41)	
Differenz [2]				-0,3	
95% Konfidenzintervall				(-1,3; 0,7)	
p-Wert				0,542	
statistische Methodik:		ANCOVA-Modell mit den Kovariablen: Behandlungsart, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht, Alter, Anzahl an Salbutamol-Inhalatoren (Jahresrate im Jahr vor Baseline, Therapieanpassung und dem Interaktionsterm für randomisierte Behandlung und Therapieanpassung.			
		[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA-Modell			
		[2] Differenz der LS-Mittelwerte			
SE=Standard Error (Standardfehler), LS=Least Squares					
Quellen: (34GSK, 2017, Tabelle 2.124)					

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: ACT – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung von ACT

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	<p>Der ACT (Asthmakontrolltest) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der ACT besteht aus 5 Items. Die Skala der einzelnen Items reicht von 1 bis 5, wobei 5 dem besten Wert entspricht. Für die Beurteilung der Asthmakontrolle werden alle Werte der einzelnen Items addiert. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 5 und 25 annehmen. Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Asthmakontrolle.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu V2 (Baseline), V3 (Woche 12), V4 (Woche 24), V5 (Woche 40) und V6 (Woche 52) mit einer Recall Zeit von 4 Wochen angewendet.</p> <p>Der ACT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Es wurde zwischen 3 Responderdefinitionen unterschieden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 20 an Woche 52 oder Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 3 Einheiten über dem Baselinewert an Woche 522. Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 20 an Woche 523. Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 3 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 52 <p>Patienten, die das jeweilige Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Der ACT (Asthmakontrolltest) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der ACT besteht aus 5 Items. Die Skala der einzelnen Items reicht von 1 bis 5, wobei 5 dem besten Wert entspricht. Für die Beurteilung der Asthmakontrolle werden alle Werte der einzelnen Items addiert. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 5 und 25 annehmen. Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Asthmakontrolle.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu V2 (Randomisierung), V3 (Woche 6), V4 (Woche 12), V5 (Woche 18) und V6 (Woche 24) angewendet.</p> <p>Der ACT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Es wurde zwischen 3 Responderdefinitionen unterschieden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 20 an Woche 24 oder Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 3 Einheiten über dem Baselinewert an Woche 242. Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 20 an Woche 243. Patienten mit einem Gesamtscore von mindestens 3 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 24 <p>Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>

HZA113091	<p>Der ACT (Asthmakontrolltest) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der ACT besteht aus 5 Items. Die Skala der einzelnen Items reicht von 1 bis 5, wobei 5 dem besten Wert entspricht. Für die Beurteilung der Asthmakontrolle werden alle Werte der einzelnen Items addiert. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 5 und 25 annehmen. Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Asthmakontrolle.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu V2 (Randomisierung) und V6 (Woche 24) angewendet.</p> <p>Der ACT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 3 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 24 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
201378	<p>Der ACT (Asthmakontrolltest) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der ACT besteht aus 5 Items. Die Skala der einzelnen Items reicht von 1 bis 5, wobei 5 dem besten Wert entspricht. Für die Beurteilung der Asthmakontrolle werden alle Werte der einzelnen Items addiert. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 5 und 25 annehmen. Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Asthmakontrolle.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu V3 (Baseline) sowie zu V7 (24 Wochen) angewendet.</p> <p>Der ACT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 3 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 24 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-23: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Responder [1], n (%)	818 (60)	684 (50)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,84	
95% Konfidenzintervall	(0,78; 0,90)	
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,10	

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,14)	
Odds Ratio	0,67	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 0,78)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.6)		

Tabelle 4-24: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Responder [1], n (%)	661 (49)	491 (36)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,74	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 0,81)	
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,12	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,16)	
Odds Ratio	0,60	
95% Konfidenzintervall	(0,51; 0,70)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.16)		

Tabelle 4-25: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Responder – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Responder [1], n (%)	608 (45)	473 (35)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 0,86)	
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,10	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,14)	
Odds Ratio	0,66	
95% Konfidenzintervall	(0,57; 0,77)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.26)		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Responder [1], n (%)	687 (66)	612 (51)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,72; 0,83)	

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen	
	p-Wert [2]	<0,001
	Absolute Risikoreduktion	0,15
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 0,19)
	Odds Ratio	0,53
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 0,63)
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	320 154
	Responder [1], n (%)	131 (41) 72 (47)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	1,14
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,41)
	p-Wert [2]	0,272
	Absolute Risikoreduktion	-0,06
	95% Konfidenzintervall	(-0,15; 0,04)
	Odds Ratio	1,27
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 1,87)
	statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.121)		

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	1039 1203
	Responder [1], n (%)	559 (54) 448 (37)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,69
	95% Konfidenzintervall	(0,63; 0,76)

Studie	Sensitivitätsanalyse - ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
	p-Wert [2]	<0,001
	Absolute Risikoreduktion	0,17
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 0,21)
	Odds Ratio	0,51
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 0,60)
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	320 154
	Responder [1], n (%)	102 (32) 43 (28)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,88
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,18)
	p-Wert [2]	0,442
	Absolute Risikoreduktion	0,04
	95% Konfidenzintervall	(-0,05; 0,13)
	Odds Ratio	0,83
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 1,26)
	statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.122)		

Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - ACT Responder - 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Responder [1], n (%)	517 (50)	420 (35)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,70	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 0,77)	
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,15	
95% Konfidenzintervall	(0,11; 0,19)	
Odds Ratio	0,54	
95% Konfidenzintervall	(0,46; 0,64)	
Relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	320	154
Responder [1], n (%)	91 (28)	53 (34)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	1,21	
95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,60)	
p-Wert [2]	0,223	
Absolute Risikoreduktion	-0,06	
95% Konfidenzintervall	(-0,15; 0,03)	
Odds Ratio	1,32	
95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,99)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁽³⁴⁾ GSK, 2017, Tabelle 2.123)		

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Auswertungsstrategie	ITT	
N	210	210
Responder [1], n (%)	146 (70)	140 (67)
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,96	
95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,09)	
p-Wert [2]	0,601	
Absolute Risikoreduktion	0,03	
95% Konfidenzintervall	(-0,06; 0,12)	
Odds Ratio	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,32)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁽⁶⁵⁾ GSK, 2018, Tabelle 2.13)		

Tabelle 4-30: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Auswertungsstrategie	ITT	
N	210	210
Responder [1], n (%)	142 (68)	131 (62)
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,92	
95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,06)	
p-Wert [2]	0,306	

Studie	Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Absolute Risikoreduktion	0,05	
95% Konfidenzintervall	(-0,04; 0,14)	
Odds Ratio	0,79	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,19)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁽⁶⁵⁾ GSK, 2018, Tabelle 2.1)		

Tabelle 4-31: Ergebnisse für ACT Score mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Score mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Auswertungsstrategie	ITT	
N	210	210
Responder [1], n (%)	133 (63)	124 (59)
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,93	
95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,09)	
p-Wert [2]	0,423	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
95% Konfidenzintervall	(-0,05; 0,14)	
Odds Ratio	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,24)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁽⁶⁵⁾ GSK, 2018, Tabelle 2.7)		

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-32: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA113091 und 201378 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für ACT Responder– 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie	ITT	
N	403	403
Responder [1], n (%)	151 (37)	149 (37)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,99	
95% Konfidenzintervall	(0,82; 1,18)	
p-Wert [2]	0,942	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,06; 0,07)	
Odds Ratio	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,30)	
201378	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie	ITT	
N	504	501
Responder [1], n (%)	32 (6)	25 (5)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,79	
95% Konfidenzintervall	(0,47; 1,31)	
p-Wert [2]	0,427	
Absolute Risikoreduktion	0,01	
95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,04)	
Odds Ratio	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 1,33)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen:(⁶⁸ GSK, 2017, Tabelle 2.7; ⁶⁹ GSK, 2017, Tabelle 2.12)		

Endpunkt: AQLQ(S) – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von AQLQ(S)

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	<p>Beim AQLQ(S) (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der AQLQ Score besteht aus 32 Fragen, die in 4 Domänen gegliedert sind (Aktivitätseinschränkung, Asthmasymptomatik, Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand, Einfluss von Umwelteinflüssen). Für die Antworten wird eine 7-Punkte Skala verwendet, auf der 1 eine sehr große Beeinträchtigung bzw. Belastung und 7 keine Einschränkung bzw. keine Belastung bedeutet. Bei der Auswertung des Fragebogens wird für jede Domäne ein mittlerer Score über alle Fragen gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu V2 (Baseline), V4 (Woche 24) und V6 (Woche 52) mit einer Recall Zeit von 2 Wochen angewendet.</p> <p>Der AQLQ(S) wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 0,5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 52 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Beim AQLQ(S) (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der AQLQ Score besteht aus 32 Fragen, die in 4 Domänen gegliedert sind (Aktivitätseinschränkung, Asthmasymptomatik, Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand, Einfluss von Umwelteinflüssen). Für die Antworten wird eine 7-Punkte Skala verwendet, auf der 1 eine sehr große Beeinträchtigung bzw. Belastung und 7 keine Einschränkung bzw. keine Belastung bedeutet. Bei der Auswertung des Fragebogens wird für jede Domäne ein mittlerer Score über alle Fragen gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet.</p> <p>Der Fragebogen wurde an V2 (Randomisierung) und V6 (Woche 24) angewendet.</p> <p>Der AQLQ(S) wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 0,5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 24 definiert.</p>
HZA113091	<p>Beim AQLQ(S) (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p>

	<p>Der AQLQ Score besteht aus 32 Fragen, die in 4 Domänen gegliedert sind (Aktivitätseinschränkung, Asthmasymptomatik, Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand, Einfluss von Umwelteinflüssen). Für die Antworten wird eine 7-Punkte Skala verwendet, auf der 1 eine sehr große Beeinträchtigung bzw. Belastung und 7 keine Einschränkung bzw. keine Belastung bedeutet. Bei der Auswertung des Fragebogens wird für jede Domäne ein mittlerer Score über alle Fragen gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet.</p> <p>Der Fragebogen wurde an V2 (Randomisierung) und V6 (Woche 24) angewendet.</p> <p>Der AQLQ(S) wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 0,5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 24 definiert.</p>
201378	<p>Beim AQLQ(S) (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der AQLQ Score besteht aus 32 Fragen, die in 4 Domänen gegliedert sind (Aktivitätseinschränkung, Asthmasymptomatik, Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand, Einfluss von Umwelteinflüssen). Für die Antworten wird eine 7-Punkte Skala verwendet, auf der 1 eine sehr große Beeinträchtigung bzw. Belastung und 7 keine Einschränkung bzw. keine Belastung bedeutet. Bei der Auswertung des Fragebogens wird für jede Domäne ein mittlerer Score über alle Fragen gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet.</p> <p>Der Fragebogen wurde an V3(Randomisierung) und V7 (24 Wochen) angewendet.</p> <p>Der AQLQ(S) wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 0,5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 24 definiert.</p>

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für AQLQ(S) Responder – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Responder [1], n (%)	682 (50)	542 (40)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,73; 0,87)	
p-Wert [2]	<0,001	
Absolute Risikoreduktion	0,10	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,14)	

Studie	Ergebnisse für AQLQ(S) Responder – 52 Wochen	
	Odds Ratio	0,66
	95% Konfidenzintervall	(0,57; 0,77)
	statistische Methodik: [1] Patienten mit einer Veränderung von $\geq 0,5$ Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.80)		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse: AQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse -AQLQ – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie Randomisierte Behandlung	
	N	1039
	1203	
	Responder [1], n (%)	574 (55)
	478 (40)	
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
	Relatives Risiko	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 0,79)
	p-Wert [2]	<0,001
	Absolute Risikoreduktion	0,16
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 0,20)
	Odds Ratio	0,53
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 0,63)
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie Randomisierte Behandlung	
	N	320
	154	
	Responder [1], n (%)	108 (34)
	64 (42)	
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
	Relatives Risiko	1,23
	95% Konfidenzintervall	(0,97; 1,57)
	p-Wert [2]	0,120
	Absolute Risikoreduktion	-0,08

Studie	Sensitivitätsanalyse -AQLQ – 52 Wochen	
	95% Konfidenzintervall	(-0,17; 0,02)
	Odds Ratio	1,40
	95% Konfidenzintervall	(0,94; 2,07)
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von $\geq 0,5$ Einheiten im Vergleich zu Baseline	
	[2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.127)		

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für AQLQ(S) Responder – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Auswertungsstrategie	ITT	
N	210	210
Responder [1], n (%)	108 (60)	115 (63)
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	1,06	
95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,27)	
p-Wert [2]	0,557	
Absolute Risikoreduktion	-0,03	
95% Konfidenzintervall	(-0,13; 0,06)	
Odds Ratio	1,14	
95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,68)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von $\geq 0,5$ Einheiten im Vergleich zu Baseline	
	[2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 2.19)		

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-37: Ergebnisse für AQLQ(S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA113091 und 201378 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für AQLQ(S) Responder –24Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie	ITT	
N	403	403
Responder [1], n (%)	157 (39)	128 (32)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,82	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 0,98)	
p-Wert [2]	0,039	
Absolute Risikoreduktion	0,07	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,14)	
Odds Ratio	0,73	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 0,97)	
201378	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie	ITT	
N	504	501
Responder [1], n (%)	40 (8)	42 (8)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	1,06	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,60)	
p-Wert [2]	0,886	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,04; 0,03)	
Odds Ratio	1,06	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 1,67)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einer Veränderung von $\geq 0,5$ Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁶⁸ GSK, 2017, Tabelle 2.13; ⁶⁹ GSK, 2017, Tabelle 2.18)		

Endpunkt: EQ-5D-3L VAS – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung von EQ-5D-3L VAS

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	<p>Der EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) ist ein Patient Reported Outcome Instrument, das allgemein die Lebensqualität von Patienten, unabhängig vorliegender Erkrankungen, bewertet. Dieser besteht aus dem EQ-5D-Fragebogen und einer visuellen Analogskala (EQ-5D-3L VAS).</p> <p>Die EQ-5D-3L VAS ist eine vertikale Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100. Je höher der angegebene Wert, desto besser wird die aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschätzt.</p> <p>Die EQ-5D-3L VAS wurde zu V2 (Baseline) und V6 (Woche 52) erhoben.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Der EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) ist ein Patient Reported Outcome Instrument, das allgemein die Lebensqualität von Patienten, unabhängig vorliegender Erkrankungen, bewertet. Dieser besteht aus dem EQ-5D-Fragebogen und einer visuellen Analogskala (EQ-5D-3L VAS).</p> <p>Die EQ-5D-3L VAS ist eine vertikale Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100. Je höher der angegebene Wert, desto besser wird die aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschätzt.</p> <p>Die EQ-5D-3L VAS wurde zu V2 (Baseline) und V6 (Woche 24) erhoben.</p>
HZA113091	<p>Der EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) ist ein Patient Reported Outcome Instrument, das allgemein die Lebensqualität von Patienten, unabhängig vorliegender Erkrankungen, bewertet. Dieser besteht aus dem EQ-5D-Fragebogen und einer visuellen Analogskala (EQ-5D-3L VAS).</p> <p>Die EQ-5D-3L VAS ist eine vertikale Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100. Je höher der angegebene Wert, desto besser wird die aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschätzt.</p> <p>Die EQ-5D-3L VAS wurde zu V2 (Baseline) und V6 (Woche 24) erhoben.</p>
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für EQ-5D VAS – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie	
	randomisierte Behandlung	
	N	
	1359	1357
	Behandlungsunterschied zu AST an Woche 52	
	n [1]	
	1283	1271
	LS-Mittelwert (SE)*	
	4,0 (0,54)	2,3 (0,54)
	Differenz [2]	1,7
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 3,1)

Studie	Ergebnisse für EQ-5D VAS – 52 Wochen	
	p-Wert	0,024
statistische Methodik:	ANCOVA-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht, Alter und EQ-5D-3L VAS Score (Baseline) * Veränderung zum Baselinewert [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA-Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte	
SE=Standard Error (Standardfehler), LS=Least Squares Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.116)		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-40: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für EQ-5D VAS – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Behandlungsunterschied zu AST an Woche 52		
n [1]	988	1126
LS-Mittelwert (SE)*	5,1 (0,60)	2,9 (0,57)
Differenz [2]	2,2	
95% Konfidenzintervall	(0,6; 3,7)	
p-Wert	0,008	
Relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	320	154
Behandlungsunterschied zu AST an Woche 52		
n [1]	295	145
LS-Mittelwert (SE)*	0,3 (1,09)	-2,4 (1,55)
Differenz [2]	2,7	
95% Konfidenzintervall	(-1,0; 6,4)	
p-Wert	0,153	
statistische Methodik	ANCOVA-Modell mit den Kovariablen: Behandlungsart, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht, Alter,	

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für EQ-5D VAS – 52 Wochen
	EQ-5D-3L VAS Score (Baseline), Therapieanpassungen und dem Interaktionsterm randomisierte Behandlung und Therapieanpassung“ * Veränderung zum Baselinewert [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA-Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte
SE=Standard Error (Standardfehler), LS=Least Squares Quellen: (34GSK, 2017, Tabelle 2.131)	

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für EQ-5D VAS – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
	ITT	
Auswertungsstrategie		
N	210	210
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA an Woche 24		
n [1]	178	184
LS-Mittelwert (SE)*	5,3 (0,97)	5,9 (0,95)
Differenz [2]		-0,6
95% Konfidenzintervall		(-3,3; 2,1)
p-Wert		0,650
statistische Methodik:	ANCOVA-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, EQ-5D-3L VAS Score (Baseline), Geschlecht, Alter und Region * Veränderung zum Baselinewert [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA-Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte	
SE=Standard Error (Standardfehler), LS=Least Squares Quellen: (64GSK, 2017, Tabelle 2.65)		

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
- HZA113091 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für EQ-5D VAS – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie	ITT	
N	403	403
Behandlungsunterschied zu FP/Salm an Woche 24		
n [1]	343	349
LS-Mittelwert (SE)*	5,5 (0,60)	4,1 (0,60)
Differenz [2]	1,4	
95% Konfidenzintervall	(-0,3; 3,0)	
p-Wert	0,110	
statistische Methodik:	ANCOVA-Modell mit den Kovariablen: Behandlung, Geschlecht, Region, Alter und EQ-5D-3L VAS Score (Baseline) * Veränderung zum Baselinewert [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA-Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte	
SE=Standard Error (Standardfehler), LS=Least Squares Quellen: (48)GSK, 2012, Tabelle 6.27)		

201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen -

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	NE
HZA116492 (Fregate)	NE
HZA113091	Als unerwünschtes Ereignis wird jedes unerwünschte medizinische Ereignis bezeichnet, das im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Medikamentes steht, ungeachtet dessen ob es im direkten Zusammenhang mit dem Medikament steht. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
201378	Als unerwünschtes Ereignis wird jedes unerwünschte medizinische Ereignis bezeichnet, das im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Medikamentes steht, ungeachtet dessen ob es im direkten Zusammenhang mit dem Medikament steht. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 - 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
	Auswertungsstrategie ITT	
N	403	403
Anzahl Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	213 (53)	198 (49)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	1,08	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – 24 Wochen	
	95% Konfidenzintervall	(0,94; 1,23)
	p-Wert	0,324
	Absolute Risikoreduktion	0,04
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,11)
	Odds Ratio	1,16
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,53)
201378	FF/VI	FP/Salm
	Auswertungsstrategie	ITT
	N	504 501
	Anzahl Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	229 (45%) 213 (43%)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	
	Relatives Risiko	1,07
	95% Konfidenzintervall	(0,93; 1,23)
	p-Wert	0,385
	Absolute Risikoreduktion	0,03
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,09)
	Odds Ratio	1,13
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,44)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur
Quellen: ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.1; ⁷⁰ GSK, 2017, Tabelle 3.1)		

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich)

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert die lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten, zu einer kongenitalen Anomalie (Geburtsfehler) 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 gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).</p> <p>Die Analyse wurde nach randomisierter als auch nach exponierter Behandlung dargestellt.</p> <p>Die Zuordnung des Ereignisses zu der aktuellen Behandlung basiert auf den letzten 28 Tagen vor dem Ereignis (einschließlich dem Tag des Auftretens). Die Medikation, die überwiegend in den 28 Tagen eingenommen wurde, wird als aktuelle Behandlung betrachtet. Bei Ereignissen, die innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Studienmedikation auftraten, wird die Studienmedikation, die überwiegend eingenommen wurde, als aktuelle Behandlung gewertet.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert die lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten, zu einer kongenitalen Anomalie (Geburtsfehler) 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 gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).</p>
HZA113091	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert die lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und zu einer kongenitalen Anomalie (Geburtsfehler) führten. 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 gezählt.</p>

	Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
201378	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert die lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten, zu einer kongenitalen Anomalie (Geburtsfehler) führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen oder beeinträchtigter Leberfunktion.</p> <p>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 gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).</p>

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie		
N	1359	1357
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	194 (14)	190 (14)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	1,02	
95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,23)	
p-Wert	0,881	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,03)	
Odds Ratio	1,02	
95% Konfidenzintervall	(0,82; 1,27)	
statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur	

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen
Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.31)	

Tabelle 4-47: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – exponierte Behandlung – 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
	Auswertungsstrategie		Exponierte Behandlung	
	N [1]	1361	1630	1617
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1144,7	1508,6	1486,6
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	164 (12*)	229 (14*)	225 (14*)
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	250,7	259,8	257,0
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren				
Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.63)				

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) –randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	1039
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE	131 (13)
		1203
		161 (13)

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) –randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
	während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,94
	95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,17)
	p-Wert	0,631
	Absolute Risikoreduktion	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,04; 0,02)
	Odds Ratio	0,93
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,20)
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	320 154
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	63 (20) 29 (19)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	1,05
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,55)
	p-Wert	0,923
	Absolute Risikoreduktion	0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,07; 0,08)
	Odds Ratio	1,06
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,72)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur
Quellen: ⁽³⁷⁾ GSK, 2017, Tabelle 3.91)		

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) –exponierte Behandlung – 52 Wochen					
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS	
Keine relevante Therapieanpassung					
	Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
	N [1]	1039	1203	1203	0
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1015,5	1181,1	1181,1	0
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	131 (13*)	161 (13*)	161 (13*)	0
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	230,4	234,5	234,5	0
Relevante Therapieanpassung					
	Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
	N [1]	322	427	414	47
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	129,2	327,5	305,5	22,0
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	33 (10*)	68 (16*)	64 (15*)	4 (9*)
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	410,2	351,1	343,6	455,0
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren Quellen: (37)GSK, 2017, Tabelle 3.95)					

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Auswertungsstrategie	ITT	
N	210	210
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (1)	4 (2)
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 3,31)	
p-Wert	1,000	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,02)	
Odds Ratio	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,16; 3,38)	
statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁽⁶⁴⁾ GSK, 2017, Tabelle 3.7)		

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie	ITT	
N	403	403
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (<1)	5 (1)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,80	

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 24 Wochen	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 2,96)
	p-Wert	1,000
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,01)
	Odds Ratio	0,80
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 2,99)
201378	FF/VI	FP/Salm
	Auswertungsstrategie	ITT
	N	504
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	6 (1)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	4 (<1)
	Relatives Risiko	1,49
	95% Konfidenzintervall	(0,42; 5,25)
	p-Wert	0,758
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,02)
	Odds Ratio	1,50
	95% Konfidenzintervall	(0,42; 5,34)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur
Quellen: (⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.7; ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.7)		

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignissen– RCT

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	NE
HZA116492 (Fregate)	NE
HZA113091	Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum.
201378	Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum.

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
Auswertungsstrategie	ITT	
N	403	403
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	6 (1)	8 (2)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,26; 2,14)	

Studie	Ergebnisse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – 24 Wochen	
	p-Wert	0,787
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,01)
	Odds Ratio	0,75
	95% Konfidenzintervall	(0,26; 2,17)
201378	FF/VI	FP/Salm
	Auswertungsstrategie	ITT
	N	504
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	9 (2)
		6 (1)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	
	Relatives Risiko	1,49
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 4,16)
	p-Wert	0,611
	Absolute Risikoreduktion	0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,02)
	Odds Ratio	1,50
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 4,25)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur
Quellen: ⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.13; ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.13)		

Endpunkt: Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Studienabbrüche wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	<p>Studienabbrüche wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren definiert durch alle berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand oder definiert durch alle berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten.</p> <p>Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum. On- und Post-treatment.</p> <p>Die Analyse wurde nach randomisierter als auch nach exponierter Behandlung dargestellt.</p> <p>Die Zuordnung des Ereignisses zu der aktuellen Behandlung basiert auf den letzten 28 Tagen vor dem Ereignis (einschließlich dem Tag des Auftretens). Die Medikation, die überwiegend in den 28 Tagen eingenommen wurde, wird als aktuelle Behandlung betrachtet. Bei Ereignissen, die innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Studienmedikation auftraten, wird die Studienmedikation, die überwiegend eingenommen wurde, als aktuelle Behandlung gewertet.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Studienabbrüche wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren definiert durch alle berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand oder definiert durch alle berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten.</p> <p>Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum. On- und Post-treatment.</p>
HZA113091	NE
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – randomisierte Behandlung – 52 Wochen		
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST	
Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung		
N	1359	1357	
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	16 (1)	8 (<1)	
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52			
Relatives Risiko	2,00		
95% Konfidenzintervall	(0,86; 4,65)		
p-Wert	0,152		
Absolute Risikoreduktion	0,01		
95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)		
Odds Ratio	2,01		
95% Konfidenzintervall	(0,86; 4,71)		
statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur		
Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.47)			

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – exponierte Behandlung – 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
N [1]	1361	1630	1617	47
Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1144,7	1508,6	1486,6	22,0

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – exponierte Behandlung – 52 Wochen			
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	13 (1*)	11 (<1*)	10 (1*)	1 (2*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	16,6	15,9	13,5	182,0

*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren
Quellen: (⁵⁹GSK, 2017, Tabelle 3.63)

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (<1)	5 (<1)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	1,85	
95% Konfidenzintervall	(0,61; 5,65)	
p-Wert	0,410	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)	
Odds Ratio	1,86	
95% Konfidenzintervall	(0,61; 5,70)	
Relevante Therapieanpassung		

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	320 154
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (3) 3 (2)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	1,28
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 4,77)
	p-Wert	0,962
	Absolute Risikoreduktion	0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,03)
	Odds Ratio	1,29
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 4,93)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur
Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.93)		

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – exponierte Behandlung – 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Keine relevante Therapieanpassung				
	Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung		
	N [1]	1039	1203	1203 0
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1015,5	1181,1	1181,1 0
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW	8 (<1*)	5 (<1*)	5 (<1*) 0

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – exponierte Behandlung – 52 Wochen				
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS	
	während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)				
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	13,8	10,2	10,2	0,0
Relevante Therapieanpassung					
	Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
	N [1]	322	427	414	47
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	129,2	327,5	305,5	22,0
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (2*)	6 (1*)	5 (1*)	1 (2*)
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	38,7	36,6	26,2	182,0
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.95)					

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – 24 Wochen		
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA	
	Auswertungsstrategie	ITT	
	N	210	210
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während	8 (4)	4 (2)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – 24 Wochen	
	Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24	
	Relatives Risiko	2,00
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 6,54)
	p-Wert	0,380
	Absolute Risikoreduktion	0,02
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,05)
	Odds Ratio	2,04
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 6,88)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: ⁽⁶⁵⁾ GSK, 2018, Tabelle 3.13)		

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	NE
HZA116492 (Fregate)	NE
HZA113091	<p>Unerwünschte Ereignisse aus den folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Knochenerkrankung, lokale Steroideffekte, Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien), kardiovaskuläre Ereignisse, Hypersensitivität und Auswirkungen auf den Glukosespiegel.</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis wird jedes unerwünschte medizinische Ereignis bezeichnet, das im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Medikamentes steht, ungeachtet dessen ob es im direkten Zusammenhang mit dem Medikament steht.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum On- und Post-treatment.</p>
201378	<p>Unerwünschte Ereignisse aus den folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien), lokale Steroideffekte, kardiovaskuläre Ereignisse, Hypersensitivität, verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche, Auswirkungen auf Glukosespiegel, okuläre Nebenwirkungen und Tremor.</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis wird jedes unerwünschte medizinische Ereignis bezeichnet, das im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Medikamentes steht, ungeachtet dessen ob es im direkten Zusammenhang mit dem Medikament steht.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeiteitraum On- und Post-treatment.</p>

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
	Auswertungsstrategie ITT	
	N	403
Knochenerkrankung		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Knochenerkrankung während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1)
		5 (1)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	0,20
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,70)
	p-Wert	0,219
	Absolute Risikoreduktion	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,00)
	Odds Ratio	0,20
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,70)
kardiovaskuläre Ereignisse		
	Anzahl Personen mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	12 (3)
		15 (4)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	0,80
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 1,69)
	p-Wert	0,695
	Absolute Risikoreduktion	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,02)
	Odds Ratio	0,79
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,72)
Auswirkungen auf Glukosespiegel		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Auswirkung auf Glukosespiegel während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (<1)
		0

Studie	Ergebnisse für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen	
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	0,01	
95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,02)	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Hypersensitivität		
Anzahl Personen mit mindestens einer Hypersensitivität während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	12 (3)	6 (1)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	2,00	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 5,28)	
p-Wert	0,233	
Absolute Risikoreduktion	0,01	
95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,04)	
Odds Ratio	2,03	
95% Konfidenzintervall	(0,75; 5,46)	
lokalen Steroideffekt		
Anzahl Personen mit mindestens einem lokalen Steroideffekt während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	20 (5)	16 (4)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
Relatives Risiko	1,25	
95% Konfidenzintervall	(0,66; 2,38)	
p-Wert	0,609	
Absolute Risikoreduktion	0,01	
95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,04)	
Odds Ratio	1,26	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 2,47)	
Infekt der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)		
Anzahl Personen mit mindestens einem Infekt der unteren	14 (3)	15 (4)

Studie	Ergebnisse für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen		
	Atemwege während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 1,91)	
	p-Wert	1,000	
	Absolute Risikoreduktion	0,00	
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,02)	
	Odds Ratio	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,95)	
201378	FF/VI	FP/Salm	
	Auswertungsstrategie	ITT	
	N	504	501
kardiovaskuläre Ereignisse			
	Anzahl Personen mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	7 (1)	9 (2)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	0,77	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 2,06)	
	p-Wert	0,792	
	Absolute Risikoreduktion	0,00	
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,01)	
	Odds Ratio	0,77	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 2,08)	
verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (<1)	0
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie		Ergebnisse für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen	
	p-Wert	NBB	
	Absolute Risikoreduktion	0,01	
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)	
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Auswirkungen auf den Glukosespiegel			
	Anzahl Personen mit mindestens einer Auswirkung auf Glukosespiegel während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1)	2 (<1)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	0,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,46)	
	p-Wert	0,996	
	Absolute Risikoreduktion	0,00	
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,00)	
	Odds Ratio	0,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 5,49)	
Hypersensitivität			
	Anzahl Personen mit mindestens einer Hypersensitivität während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	17 (3)	14 (3)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	1,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 2,42)	
	p-Wert	0,728	
	Absolute Risikoreduktion	0,01	
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,03)	
	Odds Ratio	1,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 2,49)	
lokale Steroideffekte			
	Anzahl Personen mit mindestens einem lokalen Steroideffekt während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	21 (4)	16 (3)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		

Studie	Ergebnisse für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen	
	Relatives Risiko	1,30
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 2,47)
	p-Wert	0,515
	Absolute Risikoreduktion	0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,03)
	Odds Ratio	1,32
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 2,56)
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Infekt der unteren Atemwege während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	22 (4) 13 (3)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	1,68
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 3,30)
	p-Wert	0,174
	Absolute Risikoreduktion	0,02
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,04)
	Odds Ratio	1,71
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 3,44)
okuläre Nebenwirkungen		
	Anzahl Personen mit mindestens einer okulären Nebenwirkungen während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (<1) 0
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
Tremor		
	Anzahl Personen mit mindestens eines Tremors während	1 (<1) 1 (<1)

Studie	Ergebnisse für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen	
	Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	
	Relatives Risiko	0,99
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,85)
	p-Wert	0,482
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,01)
	Odds Ratio	0,99
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,94)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur
NBB=Nicht berechenbar		
Quellen: (⁷⁰ GSK, 2017, Tabelle 3.32; ⁷¹ GSK, 2017, Tabelle 3.33)		

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-62: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus den folgenden Gruppen waren als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Nebennierensuppression, Asthma/Bronchospasmus, kardiovaskuläre Ereignisse, verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche, Auswirkungen auf Glukosespiegel, Auswirkungen auf Kaliumspiegel, Hypersensitivität, lokale Steroideffekte, Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien), okuläre Nebenwirkungen und Tremor.</p> <p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten, zu einer kongenitalen Anomalie (Geburtsfehler) 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 gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).</p> <p>Die Analyse wurde nach randomisierter als auch nach exponierter Behandlung dargestellt.</p> <p>Die Zuordnung des Ereignisses zu der aktuellen Behandlung basiert auf den letzten 28 Tagen vor dem Ereignis (einschließlich dem Tag des Auftretens). Die Medikation, die überwiegend in den 28 Tagen eingenommen wurde, wird als aktuelle Behandlung betrachtet. Bei Ereignissen, die innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Studienmedikation auftraten, wird die Studienmedikation, die überwiegend eingenommen wurde, als aktuelle Behandlung gewertet.</p>
HZA116492 (Fregate)	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus den folgenden Gruppen waren als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Nebennierensuppression, Asthma/Bronchospasmus, kardiovaskuläre Ereignisse, verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche, Auswirkungen auf Glukosespiegel, Auswirkungen auf Kaliumspiegel, Hypersensitivität, lokale Steroideffekte, Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien), okuläre Nebenwirkungen und Tremor.</p> <p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert die lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten, zu einer kongenitalen Anomalie (Geburtsfehler) 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 gezählt.</p>

	Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
HZA113091	NE
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung
	N	1359 1357
Nebennierensuppression		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Nebennierensuppression während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0 (0) 1 (<1)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,00)
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
Asthma/Bronchospasmus		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis von Asthma/Bronchospasmus während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	20 (1) 26 (2)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Relatives Risiko	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,37)	
p-Wert	0,454	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,01)	
Odds Ratio	0,76	
95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,38)	
kardiovaskuläre Ereignisse		
Anzahl Personen mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	35 (3)	29 (2)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	1,21	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,96)	
p-Wert	0,531	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,02)	
Odds Ratio	1,21	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,99)	
verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche		
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	22 (2)	27 (2)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,81	
95% Konfidenzintervall	(0,47; 1,42)	
p-Wert	0,561	
Absolute Risikoreduktion	0,00	

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,01)
	Odds Ratio	0,81
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 1,43)
Auswirkungen auf den Glukosespiegel		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Auswirkung auf Glukosespiegel während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (<1) 12 (<1)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
	Relatives Risiko	0,67
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 1,62)
	p-Wert	0,499
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,00)
	Odds Ratio	0,66
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 1,63)
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Auswirkung auf den Kaliumspiegel während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (<1) 1 (<1)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
	Relatives Risiko	3,99
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 35,69)
	p-Wert	0,372
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)
	Odds Ratio	4,00
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 35,86)
Hypersensitivität		
	Anzahl Personen mit mindestens einer	6 (<1) 3 (<1)

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Hypersensitivität während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	2,00	
95% Konfidenzintervall	(0,50; 7,97)	
p-Wert	0,506	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)	
Odds Ratio	2,00	
95% Konfidenzintervall	(0,50; 8,02)	
lokale Steroideffekte		
Anzahl Personen mit mindestens einem lokalen Steroideffekt während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1)	0 (0)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,00)	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)		
Anzahl Personen mit mindestens einem Infekt der unteren Atemwege während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (<1)	6 (<1)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,25, 2,72)	
p-Wert	0,998	

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,00)
	Odds Ratio	0,83
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 2,73)
okuläre Nebenwirkungen		
	Anzahl Personen mit mindestens einer okulären Nebenwirkungen während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (<1) 3 (<1)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	3,33
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 12,07)
	p-Wert	0,096
	Absolute Risikoreduktion	0,01
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)
	Odds Ratio	3,35
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 12,18)
Tremor		
	Anzahl Personen mit mindestens eines Tremors während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0 (0) 0 (0)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur	
NBB=Nicht berechenbar		
Quellen: ⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.71)		

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) - exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – exponierte Behandlung - 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
N [1]	1361	1630	1617	47
Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1144,7	1508,6	1486,6	22,0
Nebennierensuppression				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0 (0*)	1 (<1*)	1 (<1*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	0,0	0,7	0,7	0,0
Asthma/ Bronchospasmus				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	16 (1*)	32 (2*)	32 (2*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	17,5	23,9	24,2	0,0
kardiovaskuläre Ereignisse				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	27 (2*)	36 (2*)	35 (2*)	1 (2*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	28,0	29,8	29,6	45,5
verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche				

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – exponierte Behandlung - 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	17 (1*)	32 (2*)	32 (2*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	17,5	25,2	25,6	0,0
Auswirkungen auf Glukosespiegel				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (1*)	12 (1*)	11 (1*)	1 (2*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	7,0	8,0	7,4	45,5
Auswirkungen auf Kaliumspiegel				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (<1*)	1 (<1*)	1 (<1*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	3,5	0,7	0,7	0,0
Hypersensitivität				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (<1*)	3 (<1*)	3 (<1*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	4,4	2,0	2,0	0,0
lokale Steroideffekte				

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – exponierte Behandlung - 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1*)	0 (0*)	0 (0*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	0,9	0,0	0,0	0,0
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (<1*)	6 (<1*)	6 (<1*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	4,4	4,0	4,0	0,0
okuläre Nebenwirkungen				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (1*)	5 (<1*)	5 (<1*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	7,9	3,3	3,4	0,0
Tremor				
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0 (0*)	0 (0*)	0 (0*)	0 (0*)
Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	0,0	0,0	0,0	0,0
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.79)				

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
	Auswertungsstrategie ITT	
	N	210
	210	210
Nebennierensuppression		
	Anzahl Personen mit mindestens einer Nebennierensuppression während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0
	0	0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
Asthma/Bronchospasmus		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis von Asthma/Bronchospasmus während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0
	0	0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
kardiovaskuläre Ereignisse		
Anzahl Personen mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche		
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Auswirkungen auf den Glukosespiegel		
Anzahl Personen mit mindestens einer Auswirkung auf Glukosespiegel während	0	0

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel		
Anzahl Personen mit mindestens einer Auswirkung auf den Kaliumspiegel während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Hypersensitivität		
Anzahl Personen mit mindestens einer Hypersensitivität während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
lokale Steroideffekte		
	Anzahl Personen mit mindestens einem lokalen Steroideffekt während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0
		0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)		
	Anzahl Personen mit mindestens einem Infekt der unteren Atemwege während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0
		0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
okuläre Nebenwirkungen		
	Anzahl Personen mit mindestens einer okulären Nebenwirkungen während	0
		0

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Tremor		
Anzahl Personen mit mindestens einem Tremor während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur		
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.20)		

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Pneumonie (Anteil) – RCT

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Pneumonie

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS Asthma)	Als Pneumonie wurden Ereignisse dokumentiert, die die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfüllen. Die Dokumentation von Pneumonien erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment). Die Analyse wurde nach randomisierter als auch nach exponierter Behandlung dardgestellt.
HZA116492 (Fregate)	Als Pneumonie wurden Ereignisse dokumentiert, die die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfüllen. Die Dokumentation von Pneumonien erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum.
HZA113091	Pneumonien wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse erfasst. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum On- und Post-treatment.
201378	Pneumonien wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse erfasst. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum On- und Post-treatment.

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung - 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie Randomisierte Behandlung	
	N	
	1359	1357
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	14 (1)	12 (<1)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	1,16
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 2,51)
	p-Wert	0,847
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,01)
	Odds Ratio	1,17
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 2,53)

Studie	Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen
	statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.5)	

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Pneumonie(Anteil) – exponierte Behandlung - 52 Wochen			
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS
	Auswertungsstrategie			
	Exponierte Behandlung			
N [1]	1361	1630	1617	47
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)			
	1248,9	1612,6	1590,6	22,1
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)			
	12 (1*)	14 (1*)	14 (1*)	0 (0*)
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre			
	10,4	9,9	10,1	0,0
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren				
Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.79)				

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-69: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	
	randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie	
	8 (<1)	8 (<1)

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
	während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	1,16
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 3,07)
	p-Wert	0,966
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,01)
	Odds Ratio	1,16
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 3,10)
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung
	N	320 154
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	6 (2) 4 (3)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 2,52)
	p-Wert	0,864
	Absolute Risikoreduktion	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,04; 0,02)
	Odds Ratio	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 2,58)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: ⁽³⁷⁾ GSK, 2017, Tabelle 3.88)		

Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – exponierte Behandlung – 52 Wochen

Studie					
Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Pneumonie(Anteil) – exponierte Behandlung - 52 Wochen					
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	ICS oder ICS/LABA	ICS/LABA	ICS	
Keine relevante Therapieanpassung					
	Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
	N [1]	1039	1203	1203	0
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	1095,2	1273,3	1273,3	0
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8	8	8	0
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	7,3	7,9	7,9	0,0
Relevante Therapieanpassung					
	Auswertungsstrategie	Exponierte Behandlung			
	N [1]	322	427	414	47
	Zeit unter Medikation in Jahren (Gesamtsumme aller Patienten)	153,7	339,3	317,3	22,1
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4	6	6	0
	Ereignisrate pro 1000 Personenjahre	32,5	17,7	18,9	0,0
*Eigene Berechnung, [1] Anzahl der Patienten die jemals in entsprechender Behandlung waren Quellen: ⁽³⁷⁾ GSK, 2017, Tabelle 3.97)					

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – randomisierte Behandlung - 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) – randomisierte Behandlung – 24 Wochen		
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA	
	Population	ITT	
	N	210	210
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Absolute Risikoreduktion	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.20)			

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA113091 und 201378 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) – 24 Wochen		
HZA113091	FF/VI	FP/Salm	
	Auswertungsstrategie	ITT	
	N	403	403
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	2 (<1)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	Ergebnisse für Pneumonie (Anteil) – 24 Wochen	
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,00)
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
201378	FF/VI	FP/Salm
	Auswertungsstrategie	ITT
	N	504
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (<1)
		0 (0)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,01)
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates-Kontinuitätskorrektur	
NBB=Nicht berechenbar		
Quellen: ⁷⁰ GSK, 2017, Tabelle 3.32; ⁷¹ GSK, 2017, Tabelle 3.33)		

Endpunkt: Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) – RCT

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	<p>Als Pneumonie wurden Ereignisse dokumentiert, die die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfüllen.</p> <p>Die Dokumentation von Pneumonien erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).</p> <p>Die Analyse wurde nach randomisierter als auch nach exponierter Behandlung dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) wurde als Hazard Ratio dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels „Cox-Proportional-Hazard-Modell“ unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p>
HZA116492 (Fregate)	NE
HZA113091	NE
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung

Studie	Ergebnisse für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie		
N	1359	1357
Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	14 (1)	12 (<1)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%)	1,1	0,9
95% Konfidenzintervall	(0,6; 1,8)	(0,5; 1,6)
Hazard Ratio	1,18	
95% Konfidenzintervall	(0,54; 2,55)	
p-Wert	0,677	
statistische Methodik:	Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert nach Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht und Alter	
Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.14)		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-75: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
	randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie		
N	1039	1203
Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie	8 (<1)	8 (<1)

Studie	Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
	während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%)	0,8
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 1,6)
	Hazard Ratio	1,18
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 3,14)
	p-Wert	0,744
Relevante Therapieanpassung		
	Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung
	N	320
		154
	Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	6 (2)
		4 (3)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%)	1,9
	95% Konfidenzintervall	(0,9; 4,2)
	Hazard Ratio	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 2,55)
	p-Wert	0,610
	statistische Methodik:	Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert nach Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht, Alter, Therapieanpassung und dem Interaktionsterm für randomisierte Behandlung und Therapieanpassung.
Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.89)		

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Pneumonie (tödlich) – RCT

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	Als Endpunkt Pneumonie (tödlich) wurden Todesfälle definiert, die von einer Pneumonie verursacht wurden und im Verlauf der Studie auftraten. Die Dokumentation erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums im Rahmen der Sicherheitsanalyse für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum.
HZA116492 (Fregate)	NE
HZA113091	NE
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Pneumonie (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung - 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Pneumonie (tödlich) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie	Randomisierte Behandlung	
N	1359	1357
Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1)	2 (<1)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	0,50	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,50)	
p-Wert	0,999	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,00)	
Odds Ratio	0,50	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 45,51)	
statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: ⁽⁵⁹⁾ GSK, 2017, Tabelle 3.23)		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-78: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Pneumonie (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Pneumonie (tödlich) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
	randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie		
N	1039	1203
Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1)	2 (<1)
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Relevante Therapieanpassung		
	randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie		
N	320	154
Anzahl Personen mit mindestens einer Pneumonie während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52		
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Pneumonie (tödlich) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen
	statistische Methodik: p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
NBB=nicht berechenbar Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.90)	

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
HZA115150 (SLS–Asthma)	Hospitalisierungen wurden in Form von Anzahl der Hospitalisierungen, Tagesanzahl der Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von Asthma als weitere sekundäre Endpunkte innerhalb der Effektivitätsanalyse während des 52-wöchigen Studienzeitraum dokumentiert.
HZA116492 (Fregate)	NE
HZA113091	Hospitalisierungen wurden als ungeplante Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen wegen schwerer Asthma-Exazerbationen oder weiterer Asthma bezogener Ereignisse dokumentiert. Sie wurden in Form von Hospitalisierungen in der Notaufnahme und Hospitalisierungen in der Normalstation während der 24-wöchigen Studienbehandlung erfasst.
201378	NE

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Ergebnisse für Hospitalisierung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
	Auswertungsstrategie	
	Randomisierte Behandlung	
	N	
	1359	1357
	Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	368	353
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Jahresrate	
	0,46 (0,41, 0,52)	0,41 (0,36; 0,46)
	Rate Ratio	1,14
	95% Konfidenzintervall	(0,97; 1,34)
	p-Wert	0,119
	Hospitalisierungen (Gesamttagesanzahl pro Studienteilnehmer)	
	n [1]	
	367	351
	Mittelwert	4,1
	SD	7,48
	Median	2,0
	Min-Max	1-88

Studie	Ergebnisse für Hospitalisierung – 52 Wochen	
Hospitalisierungen aufgrund von Asthma (Gesamttagessanzahl)		
Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Asthma während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	112	92
Mittelwert	3,2	2,5
SD	4,37	2,52
Median	2,0	1,0
Min-Max	1-38	1-15
statistische Methodik:	p-Wert: GLM (Negativ-Binomial) mit logistischer Link Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable und den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore zu Baseline gemäß Randomisierungs-Stratifizierung, Geschlecht und Alter.	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min=Minimum, Max=Maximum Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.90, 2.99, 2.107)		

Sensitivitätsanalyse - HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-81: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Hospitalisierung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
Keine relevante Therapieanpassung		
Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung	
N	1039	1203
Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	278 (27*)	307 (26*)
Jahresrate	0,45	0,40
Rate Ratio	1,11	
95% Konfidenzintervall	(0,93; 1,33)	
p-Wert	0,245	
Relevante Therapieanpassung		

Studie	Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Hospitalisierung – 52 Wochen	
	Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung
	N	320 154
	Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	90 (28*) 46 (30*)
	Jahresrate	0,50 0,42
	Rate Ratio	1,19
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,79)
	p-Wert	0,404
	statistische Methodik:	p-Wert: GLM (Negativ-Binomial) mit logistischer Link Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable und den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore zu Baseline gemäß Randomisierungs-Stratifizierung, Geschlecht, Alter Therapieanpassung und dem Interaktionsterm für randomisierte Behandlung und Therapieanpassung.
*Eigene Berechnung Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.128, 2.129)		

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -HZA113091 – 24 Wochen

Studie	Ergebnisse für Hospitalisierung – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
	Auswertungsstrategie	ITT
	N	403 403
Hospitalisierung (Notaufnahme)		
	Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung (Notaufnahme) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (<1) 5 (1)

Studie	Ergebnisse für Hospitalisierung – 24 Wochen	
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	
	Relatives Risiko	0,60
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 2,49)
	p-Wert	0,722
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,01)
	Odds Ratio	0,60
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 2,51)
Hospitalisierung (Normalstation)		
	Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung (Normalstation) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (<1) 2 (<1)
	Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24	
	Relatives Risiko	0,50
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,49)
	p-Wert	1,00
	Absolute Risikoreduktion	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,01)
	Odds Ratio	0,50
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,52)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates - Kontinuitätskorrektur
Quellen: (⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.31, 3.32)		

201378

Endpunkt nicht erhoben.

4.2 Subgruppenanalysen - RCT

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in folgender Form dargestellt: Zunächst werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppen dargestellt. Dabei wird auch die Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ berücksichtigt – diese Subgruppe wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse durchgeführt (s. dazu Abschnitt 3.0.4.4). p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

Falls der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch eine Subgruppe ergibt ($p < 0.05$), werden die entsprechenden Ergebnisse für die Subgruppen im Anschluss separat dargestellt. Abweichend davon sind für die Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ alle deskriptiven Ergebnisse dieser Subgruppe im Abschnitt 4.1 als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Auf die Darstellung der in den Studien a priori geplanten Subgruppenanalysen wurde aus folgenden Gründen verzichtet:

Für die Studie HZA115150 (SLS Asthma) wurden a priori Subgruppenanalysen für die gesamte Studienpopulation geplant. Die gesamte Studie umfasste 4233 Patienten. Diese wurden entweder mit ICS oder ICS/LABA vorbehandelt und anschließend zu Relvar bzw. Standardtherapie (ICS oder ICS/LABA) randomisiert. Da im Rahmen der Nutzenbewertung FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen verglichen werden soll, wurden für die Auswertung innerhalb dieses Dossiers nur Patienten berücksichtigt, bei denen der Hausarzt eine ICS/LABA-Kombinationstherapie empfohlen hat (mit Vortherapie ICS oder ICS/LABA, was dem gesamten Zulassungsgebiet von FF/VI entspricht). Die entsprechende Subpopulation umfasst 2716 Patienten. Somit waren die a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation nicht geeignet für die in diesem Dossier betrachtete Nutzenbewertung von FF/VI (gemäß Anwendungsgebiet) im Vergleich zu anderen ICS/LABA-Kombinationen, da der Nutzenbewertung eine andere Population zugrunde liegt. Die Ergebnisse aller a priori geplanten Subgruppenanalysen sind darüber hinaus im Studienbericht dargestellt.

In der Studie HZA116492 (Fregate) waren a priori hauptsächlich Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (Veränderung des ACT Gesamtscores in Woche 12 im Vergleich zum Baselinewert) geplant. Da dieser Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde, wurde auf die Darstellung der entsprechenden Ergebnisse verzichtet. Weitere a priori geplante Subgruppenanalysen wurden nicht dargestellt, da die für dieses Dossier post-hoc erstellten Subgruppenanalysen umfassender waren und insbesondere den geforderten Interaktionstest beinhalten. Die Ergebnisse aller a priori geplanten Subgruppenanalysen sind darüber hinaus im Studienbericht dargestellt.

Für die Studie HZA113901 wurden a priori keine Subgruppenanalysen geplant.

Für die Studie 201378 wurden a priori lediglich deskriptive Subgruppenanalysen für die Subgruppe Alter geplant. Dieser Aspekt wurde auch bei den post hoc definierten (und im Dossier dargestellten) Subgruppenanalysen berücksichtigt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse

der a priori geplanten Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da die für dieses Dossier post-hoc erstellten Subgruppenanalysen umfassender waren und insbesondere den geforderten Interaktionstest beinhalten. Die Ergebnisse aller a priori geplanten Subgruppenanalysen sind darüber hinaus im Studienbericht dargestellt.

Die Auswahl der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen erfolgte somit auf Grundlage der relevanten Population, der patientenrelevanten Endpunkte und auf der relevanten Methodik (insbesondere Interaktionstests).

Subgruppen: Mortalität – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-83: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Mortalität bis Woche 52

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Mortalität – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Mortalität	**	**	**	**
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben **Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt				

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen und somit auch keine Interaktionstests durchgeführt.

HZA116492 (Fregate)

In der Studie HZA116492 (Fregate) ist kein Todesfall aufgetreten.

HZA1A13091 und 201378

In den Studien HZA113091 und 201378 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Subgruppen: Schwere Asthma- Exazerbation (Jahresrate) – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-84: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate) bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Jahresrate) – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Schwere Asthma-Exazerbation (Jahresrate)	0,362	0,865	0,148	0,849
Subgruppen: ^a 18-50; >50 ^b Männlich; Weiblich ^c ≥20; 16-19; ≤15 ^d ja; nein				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.54)				

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

HZA116492 (Fregate)

Für die Endpunkte „Schwere Asthma- Exazerbation (Jahresrate)“ und „Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Asthma- Exazerbation)“ wurden keine Interaktionstests durchgeführt. Der Interaktionstest wurde für den patientenrelevanten Endpunkt zu Asthma-Exazerbationen (Anteil) durchgeführt – dadurch ist die entsprechende Fragestellung adäquat abgedeckt.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: Schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-85: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
Schwere Asthma- Exazerbation (Anteil)	0,410	0,319	0,793	0,767
Subgruppen:	^a ≤50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥17; <17
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.31)				

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

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-86: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma-Exazerbation (Anteil) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
Schwere Asthma- Exazerbation (Anteil)	0,522	0,478	0,270	0,044
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
Schwere Asthma- Exazerbation (Anteil)	0,220	0,205	0,902	0,726
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥24;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.30; ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.30)				

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

Der durchgeführte Interaktionstest ergab einen Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes beim Endpunkt „Schwere Asthma- Exazerbation (Anteil)“ durch die Subgruppe ACT, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-87: Subruppendarstellung: Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) – bis Woche 24 - HZA113091

Studie	Subruppendarstellung - Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen	
HZA113091	FF/VI	FP/Salm
ACT ≥ 20		
	ITT	
	199	198
Anzahl Personen mit mindestens einer schweren Asthma- Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
	6 (3)	2 (1)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	2,98	
	(0,61; 14,61)	
	0,287	
	0,02	
	(-0,01; 0,05)	
	3,05	
	(0,61; 15,28)	
ACT < 20		
	ITT	
	201	202
Anzahl Personen mit mindestens einer schweren Asthma- Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)		
	4 (2)	10 (5)
Behandlungsunterschied zu FP/Salm bis Woche 24		
	0,40	
	(0,13; 1,26)	
	0,177	

Studie	Subgruppendarstellung - Ergebnisse für schwere Asthma- Exazerbation (Anteil) – 24 Wochen	
	Absolute Risikoreduktion	-0,03
	95% Konfidenzintervall	(-0,07; 0,01)
	Odds Ratio	0,39
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,26)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.29)		

Subgruppen: Schwere Asthma- Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-88: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwere Asthma- Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Schwere Asthma- Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	0,817	0,953	0,195	0,839
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.64)				

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

HZA116492 (Fregate)

Für die Endpunkte „Schwere Asthma- Exazerbation (Jahresrate)“ und „Schwere Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation)“ wurden keine Interaktionstests durchgeführt. Der Interaktionstest wurde für den patientenrelevanten Endpunkt zu „Asthma-Exazerbationen (Anteil)“ durchgeführt – dadurch ist die entsprechende Fragestellung adäquat abgedeckt.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: Notfallmedikation – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-89: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Notfallmedikation bis Woche 52

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Notfallmedikation – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassun g ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Notfallmedikation	0,338	0,652	0,402	0,315
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.44)				

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

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: ACT – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-90: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ACT bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für ACT– 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline	0,659	0,119	0,555	<0,001
ACT Score von mindestens ≥ 20	0,173	0,089	0,003	0,002
ACT Responder	0,324	0,176	0,626	0,001
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥ 20 ; 16-19; ≤ 15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind hervorgehoben Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.10, 2.20, 2.30)				

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

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben einen Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes bei allen drei ACT-Endpunkten durch die Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“. Dieses Signal wird im Abschnitt 3.0.4.4 (Sensitivitätsanalysen) weiter untersucht.

Der durchgeführte Interaktionstest ergab einen Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes beim Endpunkt „ACT Score von mindestens ≥ 20 “ durch die Subgruppe ACT, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-91: Subruppendarstellung: Ergebnisse für ACT ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen

Studie	Subruppendarstellung - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
ACT ≥ 20		
	randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie		
N	337	341

Studie	Subgruppendarstellung - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen	
	Responder [1], n (%)	230 (68) 212 (62)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,91
	95% Konfidenzintervall	(0,82; 1,02)
	p-Wert [2]	0,114
	Absolute Risikoreduktion	0,06
	95% Konfidenzintervall	(-0,01, 0,13)
	Odds Ratio	0,76
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,05)
ACT 16-19		
	Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung
	N	402 392
	Responder [1], n (%)	204 (51) 160 (41)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,80
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 0,94)
	p-Wert	0,006
	Absolute Risikoreduktion	0,10
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 0,17)
	Odds Ratio	0,67
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 0,89)
ACT ≤ 15		
	Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung
	N	620 624
	Responder [1], n (%)	227 (37) 119 (19)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,52
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 0,63)
	p-Wert [2]	<0,001
	Absolute Risikoreduktion	0,18
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,22)
	Odds Ratio	0,41
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 0,53)

Studie	Subgruppendarstellung - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (³⁶ GSK, 2017, Tabelle 2.17)	

Es ist hervorzuheben, dass in beiden betrachteten Subgruppen ein positiver Behandlungseffekt für FF/VI beobachtet wurde.

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-92: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ACT bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für ACT – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline	0,807	0,036	0,786	0,162
ACT Score von mindestens ≥ 20	0,557	0,639	0,803	0,493
ACT Responder	0,715	0,077	0,985	0,115
Subgruppen:	^a ≤ 50 ; > 50 < 17	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥ 17 ;
p-Werte $< 0,05$ sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 2.6, 2.12, 2.18)				

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

Der durchgeführte Interaktionstest ergab einen Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes beim kombinierten Behandlungsendpunkt „Modifikation des Behandlungseffektes ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline“ durch die Subgruppe Geschlecht, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-93: Subgruppendarstellung: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA116492 (Fregate) – 24 Wochen

Studie	Subgruppendarstellung Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 24 Wochen	
HZA116492 (Fregate)	FF/VI	ICS/LABA
männlich		
Auswertungsstrategie	ITT	
N	65	86
Responder [1], n (%)	55 (85)	60 (70)
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	0,82	
95% Konfidenzintervall	(0,69; 0,98)	
p-Wert [2]	0,054	
Absolute Risikoreduktion	0,15	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,28)	
Odds Ratio	0,42	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 0,95)	
weiblich		
Auswertungsstrategie	ITT	
N	145	124
Responder [1], n (%)	91 (63)	80 (65)
Behandlungsunterschied zu ICS/LABA bis Woche 24		
Relatives Risiko	1,03	
95% Konfidenzintervall	(0,86; 1,23)	
p-Wert [2]	0,864	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
95% Konfidenzintervall	(-0,13; 0,10)	
Odds Ratio	1,08	
95% Konfidenzintervall	(0,66; 1,78)	
statistische Methodik:	[1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur	
Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 2.15)		

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-94: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ACT bis Woche 24 - HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für ACT – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
ACT Score von mindestens ≥ 20	0,085	0,740	0,067	0,297
ACT Responder	0,232	0,565	0,198	0,626
Subgruppen:	^a ≤ 50 ; > 50 ^d ≥ 20 ; < 20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
ACT Score von mindestens ≥ 20)	0,895	0,267	0,840	0,067
ACT Responder	0,589	0,050	0,979	NBB
Subgruppen:	^a ≤ 50 ; > 50 < 24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥ 24 ;
p-Werte $< 0,05$ sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar Quellen: (⁶⁸ GSK, 2017, Tabelle 2.6, 2.12; ⁶⁹ GSK, 2017, Tabelle 2.11, 2.17)				

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

Subgruppen: AQLQ(S) – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-95: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für AQLQ(S) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für AQLQ(S) – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
AQLQ(S)	0,511	0,136	0,990	<0,001
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.84)				

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

Der durchgeführte Interaktionstest ergab einen Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“. Dieses Signal wird im Abschnitt 3.0.4.4 (Sensitivitätsanalysen) weiter untersucht.

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-96: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für AQLQ(S) bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für AQLQ(S) – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
AQLQ(S)	0,313	0,753	0,558	0,432
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <17	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥17;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 2.24)				

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

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-97: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für AQLQ(S) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für AQLQ(S)– 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
AQLQ(S)	0,158	0,923	0,676	0,378
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
AQLQ(S)	0,735	0,899	0,060	0,355
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥24;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁸ GSK, 2017, Tabelle 2.18; ⁶⁹ GSK, 2017, Tabelle 2.23)				

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

Subgruppen: Unerwünschte Ereignisse – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-98: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 24 - HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse - 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
unerwünschte Ereignisse	0,501	0,508	0,502	0,892
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
unerwünschte Ereignisse	0,484	0,842	0,214	0,595
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥24;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.6; ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.6)				

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

Subgruppen: EQ-5D-3L VAS – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-99: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
EQ-5D-3L VAS	0,410	0,269	0,094	0,793
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁴ GSK, 2017, Tabelle 2.120)				

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

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-100: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
EQ-5D-3L VAS	0,310	0,955	0,113	0,905
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <17	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥17;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 2.31)				

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

HZA113091

Tabelle 4-101: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS bis Woche 24 - HZA113091

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für EQ-5D-3L VAS – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
EQ-5D-3L VAS	0,400	0,458	0,184	0,367
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁶⁹ GSK, 2017, Tabelle 2.5)				

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

201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-102: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	0,132	0,110	0,301	0,658
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.84)				

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

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-103: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 - fHZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <17	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥17;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben **Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.12)				

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

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-104: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) - 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥24;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben **Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt Quellen: (⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.12; ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.12)				

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen und somit auch keine Interaktionstests durchgeführt.

Subgruppen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen– RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-105: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 - HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen - 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,863	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen	**	0,240	**	0,370
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥24;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben **Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt Quellen: ⁶⁶ GSK, 2017, Tabelle 3.18; ⁶⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.18)				

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

Subgruppen: Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-106: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Studienabbruch wegen SUEs oder UAWs	0,540	0,026	0,449	0,682
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.86)				

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

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

Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-107: Subgruppendarstellung: Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - HZA115150 (SLS Asthma) – randomisierte Behandlung – 52 Wochen

Studie	Subgruppendarstellung - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
HZA115150 (SLS Asthma)	FF/VI	AST
männlich		
	randomisierte Behandlung	
Auswertungsstrategie		
N	542	523
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während	1 (<1)	4 (<1)

Studie	Subgruppendarstellung - Ergebnisse für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – randomisierte Behandlung – 52 Wochen	
	Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	0,24
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,15)
	p-Wert	0,349
	Absolute Risikoreduktion	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,00)
	Odds Ratio	0,24
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,15)
weiblich		
	Auswertungsstrategie	randomisierte Behandlung
	N	817 834
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen SUE oder UAW während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	15 (2) 4 (<1)
	Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52	
	Relatives Risiko	3,83
	95% Konfidenzintervall	(1,28; 11,49)
	p-Wert	0,019
	Absolute Risikoreduktion	0,01
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,02)
	Odds Ratio	3,88
	95% Konfidenzintervall	(1,28; 11,74)
	statistische Methodik:	p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur
Quellen: (⁵⁹ GSK, 2017, Tabelle 3.50)		

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-108: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Studienabbruch wegen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
Studienabbruch wegen SUEs oder UAWs	0,850	0,759	0,179	*
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <17	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥17;
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: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.18)				

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

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-109: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24 – HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
Knochenerkrankung	**	**	**	**
kardiovaskuläre Ereignisse	0,795	0,196	0,125	0,676
Auswirkungen auf Glukosespiegel	**	**	**	**
Hypersensitivität	0,881	0,696	0,900	0,510
lokalen Steroideffekt	0,496	0,400	0,788	0,237
Infekt der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	0,509	0,232	0,097	0,591
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
kardiovaskuläre Ereignisse	0,949	0,911	**	**
verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	**	**	**	**
Auswirkungen auf den Glukosespiegel	**	**	**	**
Hypersensitivität	0,079	0,078	0,330	0,290
lokale Steroideffekte	0,421	0,056	***	0,553
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	0,684	0,382	0,285	0,538
okuläre Nebenwirkungen	**	**	**	**
Tremor	**	**	**	**

Subgruppen:	^a ≤50; >50 <24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥24;
<p>p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben</p> <p>* p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft. Aufgrund von fehlenden Ereignissen in einzelnen oder beiden Behandlungsarmen ist die Validität des zugrundeliegenden statistischen Modells fragwürdig.</p> <p>**Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt</p> <p>*** siehe Erläuterung unterhalb der Tabelle</p> <p>Quellen: (⁷⁰GSK, 2017, Tabelle 3.37;⁷¹GSK, 2017, Tabelle 3.38)</p>				

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

Bei der Studie 201378, Endpunkt „Lokale Steroideffekte“, kam es zu folgender Konstellation: In der Gesamtpopulation gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen FF/VI (4% (21/504)) und FP/Salm 3% (16/501), Relatives Risiko = 1,30 (95% Konfidenzintervall: 0,69 – 2,47), $p=0,515$. In den beiden Kategorien der Subgruppe „Region“ gab es unterschiedliche Effekte. In Europa kam es bei 7% (12/182) der FF/VI-Patienten und 0% (0/163) der FP/Salm-Patienten zu diesem Ereignis; während in der Region „Rest der Welt“ folgende Daten vorlagen: 3% (9/322) unter FF/VI und 5% (16/338) unter FP/Salm.

Da es in Europa zu keinem Ereignis unter FP/Salm kam, konnte kein relatives Risiko und auch kein Odds Ratio berechnet werden. Ebenso konnte aus diesem Grund kein Interaktionstest berechnet werden.

Aus Sicht von GSK handelt es sich bei dem Endpunkt „Lokale Steroideffekte“ um eine bekannte und erwartete Nebenwirkung, die bei Anwendung von ICS auftreten kann. Die SmPC für FP/Salm beinhaltet folgende lokale Steroideffekte:

Candidiasis im Mund-Rachenraum (häufig); Candidiasis des Ösophagus (selten); Reizung des Rachens (häufig); Heiserkeit/Dysphonie (häufig).

Die Ereignisse, die in SLS auftreten, sind konsistent zu den in der Fachinformation beschriebenen – sowohl in Bezug auf Häufigkeit als auch Intensität (mild bis moderat) (⁷²GSK, 2015).

Die in der Studie 201378 beobachteten Ergebnisse sind auch vor dem Hintergrund der multiplen Tests für alle Kombinationen von Subgruppen und patientenrelevanten Endpunkten zu betrachten. Es ist bei einer so großen Anzahl von statistischen Analysen mit einer gewissen Anzahl von falsch positiven Beobachtungen zu rechnen.

Subgruppen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-110: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Nebennierensuppression	**	**	**	**
Asthma/ Bronchospasmus	0,354	0,244	0,614	0,619
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,498	0,127	0,172	0,550
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	0,371	0,733	0,464	0,878
Auswirkungen auf Glukosespiegel	0,841	0,062	*	0,169
Auswirkungen auf Kaliumspiegel	**	**	**	**
Hypersensitivität	**	**	**	**
Lokale Steroideffekte	**	**	**	**
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	**	*	**	**
Okuläre Nebenwirkungen	*	**	*	*
Tremor	**	**	**	**
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
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.				
**Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt				
Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.87)				

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

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-111: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24 – HZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
Nebennierensuppression	**	**	**	**
Asthma/ Bronchospasmus	**	**	**	**
Kardiovaskuläre Ereignisse	**	**	**	**
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	**	**	**	**
Auswirkungen auf Glukosespiegel	**	**	**	**
Auswirkungen auf Kaliumspiegel	**	**	**	**
Hypersensitivität	**	**	**	**
Lokale Steroideffekte	**	**	**	**
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	**	**	**	**
Okuläre Nebenwirkungen	**	**	**	**
Tremor	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <17	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥17;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben **Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.25)				

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen und somit auch keine Interaktionstests durchgeführt.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: Pneumonie (Anteil)– RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-112: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) bis Woche 52 - HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Pneumonie (Anteil)	0,495	0,236	0,716	0,559
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.83)				

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

HZA116492 (Fregate)

Tabelle 4-113: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) bis Woche 24 - HZA116492 (Fregate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) - 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA116492 (Fregate)				
Pneumonie (Anteil)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <17	^b Männlich; Weiblich	^c Frankreich; Deutschland	^d ≥17;
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben. **Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt Quellen: (⁶⁵ GSK, 2018, Tabelle 3.25)				

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen und somit auch keine Interaktionstests durchgeführt.

HZA113091 und 201378

Tabelle 4-114: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) bis Woche 24 - HZA113091 und 201378

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Pneumonie (Anteil) - 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
Pneumonie (Anteil)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
201378				
Pneumonie (Anteil)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 <24	^b Männlich; Weiblich	^c Europa; Rest der Welt	^d ≥24;
<p>p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben</p> <p>* p-Wert mit eingeschränkter Aussagekraft. Aufgrund von fehlenden Ereignissen in einzelnen oder beiden Behandlungsarmen ist die Validität des zugrundeliegenden statistischen Modells fragwürdig.</p> <p>**Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt</p> <p>Quellen: (⁷⁰GSK, 2017, Tabelle 3.37;⁷¹GSK, 2017, Tabelle 3.38)</p>				

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen und somit auch keine Interaktionstests durchgeführt.

Subgruppen: Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-115: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie) – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Pneumonie (Zeit bis zur ersten Pneumonie)	0,524	0,267	0,735	0,547
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³⁷ GSK, 2017, Tabelle 3.18)				

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

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: Pneumonie (tödlich) – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-116: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pneumonie (tödlich) bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Pneumonie (tödlich) – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Pneumonie (tödlich)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
**Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt				

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen und somit auch keine Interaktionstests durchgeführt.

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091 und 201378

Endpunkt nicht erhoben.

Subgruppen: Hospitalisierung – RCT

HZA115150 (SLS Asthma)

Tabelle 4-117: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Hospitalisierung bis Woche 52 – HZA115150 (SLS Asthma)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Hospitalisierung – 52 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	ACT ^c	Relevante Therapieanpassung ^d
HZA115150 (SLS Asthma)				
Hospitalisierung	0,395	0,217	0,719	0,767
Subgruppen:	^a 18-50; >50	^b Männlich; Weiblich	^c ≥20; 16-19; ≤15	^d ja; nein
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (^{3d} GSK, 2017, Tabelle 2.94)				

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

HZA116492 (Fregate)

Endpunkt nicht erhoben.

HZA113091

Tabelle 4-118: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Hospitalisierung bis Woche 24 -HZA113091

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Hospitalisierung - 24 Wochen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	ACT ^d
HZA113091				
Hospitalisierung (Notaufnahme)	**	**	**	**
Hospitalisierung (Normalstation)	**	**	**	**
Subgruppen:	^a ≤50; >50 ^d ≥20; <20	^b Männlich; Weiblich	^c Europa & Nordamerika; Rest der Welt	
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben **Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt				

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen und somit auch keine Interaktionstests durchgeführt.

201378

Endpunkt nicht erhoben.