

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

COPD

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	44
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	51
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	57
4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation	57
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	58
4.2.5.2.3 Endpunkte	59
4.2.5.2.4 Statistische Methodik	71
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	92
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	101
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	104
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	114
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	115
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	116
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT.....	117

4.3.1.3.1.2	Endpunkte zu COPD Exazerbationen – RCT	124
4.3.1.3.1.3	Endpunkt: TDI Responder – RCT	147
4.3.1.3.1.4	Endpunkt: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) – RCT	156
4.3.1.3.1.5	Endpunkt: SGRQ Responder – RCT	159
4.3.1.3.1.6	Endpunkt: CAT Responder – RCT	163
4.3.1.3.1.7	Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT	166
4.3.1.3.1.8	Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT	169
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	209
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT	210
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zu COPD Exazerbationen – RCT	213
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen: TDI Responder – RCT	216
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) – RCT	219
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen: SGRQ Responder – RCT	220
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen: CAT Responder – RCT	223
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT ..	226
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT	227
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	243
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung der Endpunktergebnisse	243
4.3.1.3.3.2	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen	249
4.3.2	Weitere Unterlagen	253
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	253
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	253
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	265
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	265
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	277
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	279
4.3.2.1.3.1	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – indirekte Vergleiche aus RCT	280
4.3.2.1.3.2	Moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – indirekte Vergleiche aus RCT	288
4.3.2.1.3.3	TDI – indirekte Vergleiche aus RCT	296
4.3.2.1.3.4	TDI Responder – indirekte Vergleiche aus RCT	303
4.3.2.1.3.5	SGRQ – indirekte Vergleiche aus RCT	311
4.3.2.1.3.6	SGRQ Responder– indirekte Vergleiche aus RCT	318
4.3.2.1.3.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT	327
4.3.2.1.3.8	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT	335
4.3.2.1.3.9	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT	343
4.3.2.1.3.10	FEV ₁ (Talspiegel)– indirekte Vergleiche aus RCT	351
4.3.2.1.3.11	FEV ₁ Responder– indirekte Vergleiche aus RCT	358
4.3.2.1.3.12	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	367
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	367

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	367
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	367
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	368
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	368
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	370
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	370
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	370
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	370
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	370
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	371
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	372
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	375
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	375
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	376
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	386
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	387
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	387
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	387
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	387
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	388
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	389
4.7	Referenzliste.....	390
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		401
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		412
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		416
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		420
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		541
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		579

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	28
Tabelle 4-2: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
Tabelle 4-3: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-Population - auf Endpunktebene.....	33
Tabelle 4-4: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT-Population - auf Endpunktebene.....	36
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte.....	43
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs	44
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – Indirekter Vergleich.....	47
Tabelle 4-8: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	59
Tabelle 4-9: TDI-SAC Ergebnisse für ankerbasierte Bestimmung des MCID	64
Tabelle 4-10: TDI-SAC Ergebnisse für verteilungsbasierte Bestimmung des MCID	64
Tabelle 4-11: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812	68
Tabelle 4-12: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte – indirekter Vergleich .	71
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	117

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für adjudizierte Todesgründe der Todesfälle jeglicher Ursache ...	120
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	121
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation	124
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-34: Operationalisierung von COPD Exazerbationen (Anteil)	132
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbationen (Anteil) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-36: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-37: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-40: Operationalisierung von COPD Exazerbationen (Jahresrate)	141
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbationen (Jahresrate) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-42: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-43: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-46: Operationalisierung von TDI Responder	148
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-48: Ergebnisse für TDI Responder (Definition 2) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse für TDI Responder (Definition 2) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-50: Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-51: Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-52: Operationalisierung von PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity).....	157
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-54: Ergebnisse für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-55: Operationalisierung von SGRQ Responder	159
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-57: Ergebnisse für SGRQ Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-58: Ergebnisse für SGRQ Responder bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-59: Operationalisierung von CAT Responder.....	164
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CAT Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-61: Ergebnisse für CAT Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Gesundheitszustand EQ-5D VAS	166
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	169
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	173
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen.....	177
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse...	180
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen	184
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	187
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	190
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	190
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/Bronchospasmus bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	191
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/Bronchospasmus bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	192
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-117: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache.....	210
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache bis Woche 52 – nach Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline	211
Tabelle 4-119: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	213
Tabelle 4-120: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Anteil)	214
Tabelle 4-121: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Jahresrate)	215
Tabelle 4-122: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für TDI Responder.....	216

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder (Definition 1) bis Woche 52 – nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline	217
Tabelle 4-124: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)	219
Tabelle 4-125: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SGRQ Responder.....	220
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder bis Woche 24– nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening.....	221
Tabelle 4-127: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für CAT Responder	223
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder bis Woche 52 – nach Geschlecht.....	223
Tabelle 4-129: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Gesundheitszustand EQ-5D VAS	226
Tabelle 4-130: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse	227
Tabelle 4-131: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	228
Tabelle 4-132: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen.....	229
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen bis Woche 52 – nach Region.....	230
Tabelle 4-134: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	232
Tabelle 4-135: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	233
Tabelle 4-136: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52.....	233
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse - bis Woche 52 – nach Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	236
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte - bis Woche 52 – nach Pneumonien in der Vergangenheit	238
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonien - bis Woche 52 – nach Pneumonien in der Vergangenheit	239
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) - bis Woche 52 – nach Raucherstatus	240
Tabelle 4-141: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24.....	242

Tabelle 4-142: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	243
Tabelle 4-143: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	246
Tabelle 4-144: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-ICS+LABA-Population	249
Tabelle 4-145: Ergebnisse der signifikanten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ICS+LABA-Population...	251
Tabelle 4-146: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekter Vergleich	254
Tabelle 4-147: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich.....	259
Tabelle 4-148: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekten Vergleich	262
Tabelle 4-149: Studienpool – Studien für indirekten Vergleich	264
Tabelle 4-150: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche	267
Tabelle 4-151: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich – Studien für indirekte Vergleiche	271
Tabelle 4-152: Charakterisierung der Studienpopulation für den indirekten Vergleich – Studien für den indirekten Vergleich	272
Tabelle 4-153: Charakterisierung der Studienpopulation für den indirekten Vergleich – Studien für den indirekten Vergleich	273
Tabelle 4-154: Verzerrungspotential auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche .	278
Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	279
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	281
Tabelle 4-157: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	281
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in RCT für indirekte Vergleiche	282
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT für indirekte Vergleiche.....	282
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – ITT-Population	286
Tabelle 4-161: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – EXT-Population.....	286

Tabelle 4-162: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – ITT-Population	287
Tabelle 4-163: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) –EXT-Population.....	288
Tabelle 4-164: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	288
Tabelle 4-165: Operationalisierung von moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	289
Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) in RCT für indirekte Vergleiche	290
Tabelle 4-167: Ergebnisse für moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT für indirekte Vergleiche.....	290
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – ITT-Population CTT116853 (FULFIL).....	294
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – EXT-Population CTT116853 (FULFIL)	294
Tabelle 4-170: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) –ITT-Population CTT116853 (FULFIL)	295
Tabelle 4-171: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – EXT-Population CTT116853 (FULFIL)	296
Tabelle 4-172: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - TDI.....	296
Tabelle 4-173: Operationalisierung von TDI	296
Tabelle 4-174: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI in RCT für indirekte Vergleiche	298
Tabelle 4-175: Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche	298
Tabelle 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI – ITT-Population zu 24+4 Wochen	301
Tabelle 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI – EXT-Population CTT116853 (FULFIL), 52 Wochen und ITT-Population CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY), 52 Wochen	302
Tabelle 4-178: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI – ITT-Population.....	303
Tabelle 4-179: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI – EXT-Population.....	303
Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – TDI Responder	304
Tabelle 4-181: Operationalisierung der TDI Responder	304
Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TDI Responder in RCT für indirekte Vergleiche	305

Tabelle 4-183: Ergebnisse für die TDI Responder aus RCT für indirekte Vergleiche	306
Tabelle 4-184: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI Responder – ITT-Population 24+4 Wochen	309
Tabelle 4-185: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI Responder –EXT-Population CTT116853 (FULFIL) (52 Wochen) und ITT-Population CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (52 Wochen).....	310
Tabelle 4-186: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI Responder – ITT-Population	311
Tabelle 4-187: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI Responder – EXT-Population	311
Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - SGRQ.....	312
Tabelle 4-189: Operationalisierung von SGRQ	312
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in RCT für indirekte Vergleiche	313
Tabelle 4-191: Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche	314
Tabelle 4-192: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SQRQ – 24+4 Wochen....	316
Tabelle 4-193: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SGRQ – 52 Wochen.....	317
Tabelle 4-194: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ – 24+4 Wochen.....	317
Tabelle 4-195: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ – 52 Wochen.....	318
Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - SGRQ Responder.....	318
Tabelle 4-197: Operationalisierung der SQRG Responder.....	319
Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die SGRQ Responder in RCT für indirekte Vergleiche	320
Tabelle 4-199: Ergebnisse für die SGRQ Responder aus RCT für indirekte Vergleiche	321
Tabelle 4-200: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SGRQ Responder – 24+4 Wochen.....	325
Tabelle 4-201: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SGRQ Responder – 52 Wochen.....	325
Tabelle 4-202: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ Responder – ITT-Population 24+4 Wochen	326
Tabelle 4-203: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ Responder –EXT-Population CTT116853 (FULFIL) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (52 Wochen)	327
Tabelle 4-204: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ...	327
Tabelle 4-205: Operationalisierung für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	328

Tabelle 4-206: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	329
Tabelle 4-207: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche	330
Tabelle 4-208: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – CTT116853 (FULFIL) ITT 24 Wochen und CTT116855 (IMPACT), Singh 2016 (TRILOGY) ITT 52 Wochen	333
Tabelle 4-209: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-Populationen 52 Wochen	334
Tabelle 4-210: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-Population	335
Tabelle 4-211: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – EXT-Population.....	335
Tabelle 4-212: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Unerwünschte Ereignisse	336
Tabelle 4-213: Operationalisierung für Unerwünschte Ereignisse	336
Tabelle 4-214: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	337
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche	338
Tabelle 4-216: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Unerwünschte Ereignisse – CTT116853 (FULFIL) ITT 24 Wochen, CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) ITT 52 Wochen	341
Tabelle 4-217: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Unerwünschte Ereignisse – ITT-Populationen 52 Wochen	341
Tabelle 4-218: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Unerwünschte Ereignisse – ITT-Population	342
Tabelle 4-219: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Unerwünschte Ereignisse – EXT-Population.....	343
Tabelle 4-220: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	343
Tabelle 4-221: Operationalisierung für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ..	343
Tabelle 4-222: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	344
Tabelle 4-223: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für indirekte Vergleiche	345
Tabelle 4-224: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – ITT-Population (Beobachtungszeitraum 24 Wochen in der CTT116853 (FULFIL) und 52 Wochen in CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY))	348

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten – EXT-Population in der CTT116853 (FULFIL) und der ITT-Populationen der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY). Der Beobachtungszeitraum betrug in allen drei Studien 52 Wochen.	350
Tabelle 4-226: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – ITT-Population (Beobachtungszeitraum 24 Wochen in der CTT116853 (FULFIL) und 52 Wochen in CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY))	351
Tabelle 4-227: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten – EXT-Population in der CTT116853 (FULFIL) und ITT-Population in den CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY).....	351
Tabelle 4-228: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - FEV ₁ (Talspiegel)	352
Tabelle 4-229: Operationalisierung für FEV ₁ (Talspiegel).....	352
Tabelle 4-230: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV ₁ (Talspiegel) in RCT für indirekte Vergleiche	353
Tabelle 4-231: Ergebnisse FEV ₁ (Talspiegel) für indirekte Vergleiche	353
Tabelle 4-232: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV ₁ (Talspiegel) – Kürzere Beobachtungszeiträume von 12+4 und 24+4 Wochen, ITT-Populationen	356
Tabelle 4-233: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV ₁ (Talspiegel) –EXT-Population CTT116853 (FULFIL) und ITT-Populationen CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY)	357
Tabelle 4-234: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV ₁ (Talspiegel) – ITT-Population	358
Tabelle 4-235: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV ₁ (Talspiegel) – EXT-Population	358
Tabelle 4-236: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - FEV ₁ Responder	359
Tabelle 4-237: Operationalisierung für FEV ₁ Responder	359
Tabelle 4-238: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die FEV ₁ Responder für indirekte Vergleiche	360
Tabelle 4-239: Ergebnisse der FEV ₁ Responder für indirekte Vergleiche	361
Tabelle 4-240: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV ₁ Responder – ITT-Population.....	364
Tabelle 4-241: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV ₁ Responder – EXT-Population.....	365
Tabelle 4-242: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV ₁ Responder – ITT-Population 24+4 Wochen CTT116853 (FULFIL).....	366
Tabelle 4-243: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV ₁ Responder – EXT-Population CTT116853 (FULFIL) und ITT-Population CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY)	366

Tabelle 4-244: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	368
Tabelle 4-245: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	368
Tabelle 4-246: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	369
Tabelle 4-247: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	371
Tabelle 4-248: FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB – Zusammenfassung des adjustierten indirekten Vergleichs auf Endpunktebene	373
Tabelle 4-249: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT–ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	377
Tabelle 4-250: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT–ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	380
Tabelle 4-251: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	387
Tabelle 4-252: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	389
Tabelle 4-253: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT	402
Tabelle 4-254: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ...	403
Tabelle 4-255: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT	404
Tabelle 4-256: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach FF/UMEC/VI	405
Tabelle 4-257: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach BDP/FF/GB.....	406
Tabelle 4-258: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach FF/UMEC/VI	407
Tabelle 4-259: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach BDP/FF/GB	408
Tabelle 4-260: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach FF/UMEC/VI	409
Tabelle 4-261: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach BDP/FF/GB	410
Tabelle 4-262: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach FF/UMEC/VI	412
Tabelle 4-263: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach FF/UMEC/VI	412
Tabelle 4-264: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach FF/UMEC/VI	413
Tabelle 4-265: Suchstrategie in Pharmnet.Bund nach FF/UMEC/VI.....	413
Tabelle 4-266: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB	413

Tabelle 4-267: Suchstrategie in EU Clinical Trials Register nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB	414
Tabelle 4-268: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB	414
Tabelle 4-269: Suchstrategie in Pharmnet.Bund nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB	414
Tabelle 4-270: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT	417
Tabelle 4-271: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich.....	418
Tabelle 4-272: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	420
Tabelle 4-273: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT	427
Tabelle 4-274: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT.....	431
Tabelle 4-275: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT.....	443
Tabelle 4-276: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich	445
Tabelle 4-277: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich.....	468
Tabelle 4-278: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich	495
Tabelle 4-279: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich	533
Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116855 (IMPACT)	541
Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200812	552
Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116853 (FULFIL) .	560
Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Singh 2016 (TRILOGY).....	569
Tabelle 4-284 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116855 (IMPACT).....	580
Tabelle 4-285 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200812	599
Tabelle 4-286 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116855 (IMPACT).....	614
Tabelle 4-287 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116853 (FULFIL)	628
Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Singh 2016 (TRILOGY) Studie.....	642

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs	84
Abbildung 4-2: Netzwerk der Studien für den adjustierten ITC von FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ mit BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ	90
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – ITT– ICS+LABA-Population – CTT116855(IMPACT) (⁵¹ GSK, 2017: Figure 3.6).....	119
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation – ITT–ICS+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵¹ GSK, 2017: Figure 3.3)	128
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation – ITT–ICS+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵¹ GSK, 2017: Figure 3.4)	128
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation – ITT–ICS+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵¹ GSK, 2017: Figure 3.1)	129
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation – ITT–ICS+LABA-Population – 200812 (⁵² GSK, 2017: Figure 2.1) ..	130
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekten Vergleich	261
Abbildung 4-10: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien des indirekten Vergleichs	280

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDI	Baseline Dyspnea Index
BDP	Beclometasondipropionat
BDP/FF	Beclometason/Formoterol
BDP/FF/GB	Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BMI	Body Mass Index
BOLD-Studie	Burden of Obstructive Lung Disease Studie
BUD/FOR	Budenosid/Formoterol
CAT	COPD Assessment Test
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)
DCFB	Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease Management Programm
DPI	Dry Powder Inhaler
eCRF	electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions (5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroquol))
ERR	Exacerbation Rate Ratio
E-RS	Evaluating Respiratory Symptoms
E-RS: COPD	Evaluating Respiratory Symptoms in COPD
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EXT	extended (verlängert)
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)

FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
FI	Fachinformation
FOR	Formoterol
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLM	Generalized Linear Model (generalisiertes lineares Modell)
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Plattform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITC	Indirect Treatment Comparison (Adjustierter Indirekter Behandlungsvergleich)
ITT	Intention to treat
ITT-ICS+LABA	Intention to treat Population die mit ICS und LABA vorbehandelten Patienten
IVRS	Interactive Voice Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LABA	long-acting beta-2-agonist (Langwirksames Beta-2- Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
LS	Least Squares
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
mcg	Mikrogramm
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
mcl	Mikroliter

MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MeSH	Medical Subject Headings
MH	Mantel-Haenszel Methode
Min	Minimum
ml	Milliliter
mMRC	Modified Medical Research Council
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
mPP	Modified Per Protocol
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NA	Nord Amerika
NBB	Nicht berechenbar
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NZ	Nicht zutreffend
OL	open label
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PDE 4-Inhibitor	Phosphodiesterase 4-Inhibitor
PGR	Subject Global Rating of Change in COPD Severity
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
QD	quaque die (einmal tägliche Einnahme)
RAMOS	Registration and Medication Ordering System
RCT	Randomized Controlled Trial
ROW	Rest of world (Rest der Welt)
RR	Relatives Risiko
SABA	Short-acting beta-2-agonist (Kurzwirksamer Beta-2-Agonist)
SAMA	short-acting muscarinic antagonist (Kurzwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyse Plan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)

SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George`s Respiratory Questionnaire
SMQ	Standardised MedDRA Query
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index
TDI-SAC	Transition Dyspnea Index-Self-Administered Computerized Version
TIO	Tiotropium
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UMEC	Umeclidinium
V	Visite
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
VI	Vilanterol
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von FF/UMEC/VI zur bronchialerweiternden, antientzündlichen Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Exazerbationsreduktion, der Symptomlinderung sowie der Senkung der Mortalität bei erwachsenen Patienten mit COPD wurde in großen randomisiert-kontrollierten Studien geprüft; die europäische Zulassungsbehörde EMA hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt (¹EMA, 2017).

Die in Europa zugelassene Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

Die Fixkombination der langwirksamen Bronchodilatoren Umeclidinium und Vilanterol mit Fluticasonfuroat ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (²GSK, 2017).

Aus diesem Grund wurde für die Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI vom G-BA als ZVT für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht adäquat behandelt sind, die folgende gewählt:

„a) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen:

eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“

Darüber hinaus wird FF/UMEC/VI mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs mit einer anderen fixen Dreifachkombination (BDP/FF/GB - Trimbow) verglichen.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT bilden die Studien CTT116855 (IMPACT), mit dem Kontrollarm UMEC/VI, und 200812, mit dem Kontrollarm FF/VI+UMEC.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird für beide Studien, CTT116855 (IMPACT) und 200812, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „ITT – ICS+LABA-

Population“ bezeichnet wird. Die Population ITT – ICS+LABA enthält alle Patienten der ITT-Population aus der jeweiligen Studie, deren COPD-Therapie vor Studienbeginn aus mindestens ICS+LABA bestand und die darüber hinaus kein LAMA erhielten. Mit der Fokussierung auf Patienten, die mit ICS+LABA-Vortherapie nicht optimal behandelt waren, wird sowohl die im Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation dargestellt als auch den ZVT-Vorgaben des G-BA aus dem letzten Änderungsschreiben entsprochen.

Um die zur Ableitung des Zusatznutzens ausgewählte Evidenz der oben beschriebenen Studien-Subpopulation in den Gesamt-Kontext zu setzen, werden im Dossier darüber hinaus noch die Studienergebnisse der beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 basierend auf der jeweiligen ITT-Population, ergänzend dargestellt.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI mit einer anderen fixen Dreifachkombination (BDP/FF/GB - Trimbaw) wurde auf weitere Datenquellen zurückgegriffen. Nachdem keine direkte Vergleichsstudie identifiziert werden konnte, wurden geeignete Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich mit ICS/LABA als Brückenkomparator herangezogen. Dazu wurden mit den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) zwei Studien zu FF/UMEC/VI und mit Singh 2016 (TRILOGY) eine Studie mit BDP/FF/GB identifiziert und für den adjustierten indirekten Vergleich verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

Es wurden nur Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen in die Analyse eingeschlossen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien verwendet.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang F zu entnehmen.

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

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

Die Studien erfassen patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die Studiendauer der ausgewählten Studien betragen 24 und 52 Wochen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien ist aufgrund der großen Patientenzahl und der Konsistenz der Ergebnisse als besonders hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in höchstem Maße geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 erläutert.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden die gleiche Methoden angewendet. Die ausführlichen Ergebnisse zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Beschreibung des Designs und der Methodik sind ebenfalls in den Anhängen Anhang 4-E und Anhang 4-F dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 werden nachfolgend die Ergebnisse des Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT in der ITT – ICS+LABA-Population hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-1: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,43 (0,21; 0,85)	0,016	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 0,62 (0,33; 1,18)	0,155	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,78 (0,67; 0,90)	0,001	gering
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,79 (0,68; 0,93)	0,005	gering
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,64 (0,47; 0,86)	0,003	beträchtlich
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,88 (0,79; 0,98)	0,031	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,88 (0,78; 1,00)	0,066	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,72 (0,54; 0,95)	0,028	gering
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,76 (0,65; 0,89)	<0,001	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,78 (0,66; 0,92)	0,003	gering
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,67 (0,48; 0,94)	0,019	gering

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI Responder2 (Definition 1) [1]	RR: 0,87 (0,70; 1,08)	0,233	-
TDI Responder2 (Definition 2) [2]	RR: 0,77 (0,58; 1,01)	0,057	-
TDI Responder2 (Definition 3) [3]	RR: 0,78 (0,61; 1,00)	0,045	gering
TDI Responder2 (Definition 4) [4]	RR: 0,83 (0,62; 1,10)	0,225	-
EQ-5D VAS	MD: 0,0 (-1,6; 1,5)	0,960	-
PGR	OR: 0,85 (0,70; 1,04)	0,124	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ Responder	RR: 0,82 (0,73; 0,92)	<0,001	gering
CAT Responder	RR: 0,90 (0,80; 1,01)	0,066	-
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,00 (0,93; 1,07)	>0,999	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,48 (0,33; 0,71)	<0,001	beträchtlich
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 0,56 (0,36; 0,87)	0,011	gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,96 (0,77; 1,19)	0,688	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,34 (0,99; 1,82)	0,062	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,48 (0,83; 2,62)	0,213	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: 0,41 (0,15; 1,13)	0,095	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,98 (0,73; 1,32)	0,934	-
Okuläre Effekte	RR: 1,53 (0,50; 4,69)	0,604	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 1,89 (0,78; 4,59)	0,172	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: 4,25 (0,54; 33,46)	0,183	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,59 (0,35; 1,00)	0,054	-
Hypersensitivität	RR: 0,89 (0,56; 1,42)	0,615	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,33 (0,87; 2,04)	0,231	-
Pneumonie	RR: 1,78 (1,13; 2,82)	0,013	geringerer
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,84 (0,58; 1,22)	0,347	-
Tremor	RR: 0,47 (0,03; 7,53)	0,539	-
Harnretention	RR: 0,47 (0,07; 3,34)	0,598	-
<p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg)</p> <p>² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-ICS+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=467) vs. UMEC/VI (N=220))</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2</p> <p>[3] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5</p> <p>[4] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5</p>			

Tabelle 4-2: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,03 (0,59; 1,79)	0,918	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,04 (0,65; 1,66)	0,883	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,08 (0,66; 1,76)	0,764	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,48 (0,04; 5,27)	0,617	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,85 (0,52; 1,40)	0,529	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,89 (0,53; 1,48)	NBB	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,31 (0,03; 3,76)	0,357	-
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 1,08 (0,92; 1,26)	0,377	-
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 1,01 (0,84; 1,22)	>0,999	-
TDI Responder (Definition 3) [3]	RR: 1,05 (0,88; 1,24)	0,626	-
TDI Responder (Definition 4) [4]	RR: 0,97 (0,79; 1,20)	0,814	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ Responder	RR: 1,02 (0,83; 1,26)	0,906	-

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,11 (0,84; 1,46)	0,476	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: NBB	NBB	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: NBB	NBB	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,80 (0,25; 2,58)	0,714	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,21 (0,33; 4,41)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 2,90 (0,31; 27,53)	0,623	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,21 (0,33; 4,41)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 0,97 (0,06; 15,30)	>0,999	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,97 (0,06; 15,30)	>0,999	-
Hypersensitivität	RR: 1,93 (0,18; 21,07)	>0,999	-
Lokale Steroideffekte	RR: 2,90 (0,31; 27,53)	0,623	-
Pneumonie	RR: 1,93 (0,18; 21,07)	>0,999	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	RR: 0,97 (0,14; 6,76)	>0,999	-

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>1 Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) RR=Relatives Risiko; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 [3] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 [4] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5</p>			

Um die zur Ableitung des Zusatznutzens ausgewählte Evidenz der oben beschriebenen Studien-Subpopulationen für die ausgewählten Studienarme in den Kontext der gesamten Studienpopulationen zu setzen, werden im Folgenden die Ergebnisse aller Patienten der jeweiligen ITT-Population für die beiden Studien CTT116855 (IMPACT) (N=6.221) und 200812 (N=1.055) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-3: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-Population - auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. UMEC/VI (N=2070)		
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% KI) oder Behandlung: n (%) / MD (SD)	p-Wert
Mortalität		
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,58 (0,38; 0,88)	0,011
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR*: 0,69 (0,48; 1,00) FF/UMEC/VI: 68 (2) UMEC/VI: 49 (2)	0,0481*
Morbidität		
Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,84 (0,78; 0,91)	<0,001

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. UMEC/VI (N=2070)		
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% KI) oder Behandlung: n (%)/MD (SD)	p-Wert
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,87 (0,80; 0,94)	<0,001
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,75 (0,64; 0,87)	<0,001
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	FF/UMEC/VI: 1959 (47) UMEC/VI: 1036 (50)	
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	FF/UMEC/VI: 1719 (41) UMEC/VI: 887 (43)	
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	FF/UMEC/VI: 447 (11) UMEC/VI: 272 (13)	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,75 (0,70; 0,81)	<0,001
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,77 (0,71; 0,84)	<0,001
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,66 (0,56; 0,78)	<0,001
TDI Responder² [1]		
TDI Responder ² [1]	OR: 1,33 (1,13; 1,57)	<0,001
EQ-5D VAS	FF/UMEC/VI: 5,0 (17,21) UMEC/VI: 5,0 (16,91)	
PGR	OR: 1,15 (1,03; 1,29)	0,011
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ Responder	OR: 1,41 (1,26; 1,57)	<0,001
CAT Responder	OR: 1,28 (1,15; 1,43)	<0,001
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	FF/UMEC/VI: 2897 (70) UMEC/VI: 1429 (69)	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	FF/UMEC/VI: 252 (6) UMEC/VI: 187 (9)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	FF/UMEC/VI: 847 (20) UMEC/VI: 433 (21)	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. UMEC/VI (N=2070)		
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% KI) oder Behandlung: n (%)/MD (SD)	p-Wert
Anticholinerges Syndrom	FF/UMEC/VI: 184 (4) UMEC/VI: 70 (3)	
Asthma/Bronchospasmus	FF/UMEC/VI: 27 (<1) UMEC/VI: 16 (<1)	
Kardiovaskuläre Ereignisse	FF/UMEC/VI: 450 (11) UMEC/VI: 224 (11)	
Okuläre Effekte	FF/UMEC/VI: 55 (1) UMEC/VI: 26 (1)	
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	FF/UMEC/VI: 98 (2) UMEC/VI: 37 (2)	
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	FF/UMEC/VI: 34 (<1) UMEC/VI: 8 (<1)	
Gastrointestinale Obstruktion	FF/UMEC/VI: 9 (<1) UMEC/VI: 2 (<1)	
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	FF/UMEC/VI: 152 (4) UMEC/VI: 73 (4)	
Hypersensitivität	FF/UMEC/VI: 196 (5) UMEC/VI: 95 (5)	
Lokale Steroideffekte	FF/UMEC/VI: 337 (8) UMEC/VI: 108 (5)	
Pneumonie	FF/UMEC/VI: 317 (8) UMEC/VI: 97 (5)	
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	FF/UMEC/VI: 200 (5) UMEC/VI: 108 (5)	
Tremor	FF/UMEC/VI: 8 (<1) UMEC/VI: 6 (<1)	
Harnretention	FF/UMEC/VI: 8 (<1) UMEC/VI: 9 (<1)	

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. UMEC/VI (N=2070)		
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% KI) oder Behandlung: n (%)/MD (SD)	p-Wert
* Eigene Berechnung		
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg)		
² TDI Auswertungen basieren auf der TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=1959) vs. UMEC/VI (N=930))		
RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio		
NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)		
PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity		
[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1		

Tabelle 4-4: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT-Population - auf Endpunktebene

200812 – ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=527) vs. FF/VI+UMEC (N=528)		
Endpunkt	n (%) oder Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Mortalität		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	4 (<1)	4 (<1)
Morbidität		
Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,87 (0,68; 1,12)	
TDI Responder (Definition 1) [1]	OR: 0,95 (0,72; 1,25)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ Responder	OR: 0,92 (0,71; 1,20)	
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	255 (48)	253 (48)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	18 (3)	11 (2)

200812 – ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=527) vs. FF/VI+UMEC (N=528)		
Endpunkt	n (%) oder Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	50 (9)	54 (10)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ²		
Adrenale Suppression	1 (<1)	0
Anticholinerges Syndrom	12 (2)	5 (<1)
Kardiovaskuläre Ereignisse	30 (6)	28 (5)
Okuläre Effekte	4 (<1)	5 (<1)
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	5 (<1)	6 (1)
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	7 (1)	6 (1)
Hypersensitivität	7 (1)	9 (2)
Lokale Steroideffekte	12 (2)	14 (3)
Pneumonie	14 (3)	21 (4)
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	16 (3)	11 (2)
Tremor	1 (<1)	0
<p>1 Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg)</p> <p>² Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind nur im Fall von mindestens einem Ereignis in einem der Behandlungsarme dargestellt</p> <p>OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. In die 52-wöchige Studie CTT116855 (IMPACT) wurden 10.355 Patienten mit instabiler COPD eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI etablierten dualen Kombinationspräparaten hinsichtlich des primären Endpunktes „Exazerbationen“ überlegen ist. Des Weiteren wurde eine 24-wöchige Nicht-Unterlegenheitsstudie (Studie 200812) an 1.055 Patienten (ITT-Population) durchgeführt, um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI vergleichbar zu einer offenen

Dreifachkombination (FF/VI + UMEC) ist, primär im Hinblick auf den Lungenfunktionsparameter FEV₁. Um die ZVT-Vorgaben zu erfüllen, wurden die oben genannten Subpopulationen (ICS+LABA vorbehandelte Patienten) aus diesen beiden Studien herangezogen. Diese Subpopulationen umfassen insgesamt 2.085 Patienten, von denen ca. 86% aus der Studie CTT116855 (IMPACT) stammen. Beide Studien beinhalten patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei 13 von 39 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu LAMA/LABA (UMEC/VI). In den drei Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen konnte jeweils in mindestens einem Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit von FF/UMEC/VI demonstriert werden, aber auch in der Kategorie Mortalität erwies sich FF/UMEC/VI der ZVT überlegen.

In der Kategorie „Mortalität“ zeigte sich eine Reduktion von 57% für den Endpunkt „Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache“; so war die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalls innerhalb von 52 Wochen von 3,0% (unter UMEC/VI) auf 1,4% (unter FF/UMEC/VI) erheblich reduziert (Hazard Ratio (HR): 0,43; 95% Konfidenzintervall (KI): (0,21; 0,85); p=0,016). Unter UMEC/VI kam es bei 576 Patienten zu 16 insgesamt Todesfällen (2,8%), während es unter FF/UMEC/VI bei 1220 Patienten zu insgesamt 16 Todesfällen kam (1,3%). Die Analyse der adjudizierten Todesursachen-spezifischen Mortalität zeigte ein ähnliches Bild zugunsten von FF/UMEC/VI: Unter FF/UMEC/VI bzw. UMEC/VI wurden 3 bzw. 6 Todesfälle kardiovaskulärer Ursache während der Studiendauer beobachtet; dies entspricht einer Rate von 2,6 bzw. 12,0 pro 1.000 Patientenjahre. Es kam zu 5 bzw. 3 Todesfällen mit Ursache im Atmungssystem (Rate pro 1.000 Patientenjahre: 4,4 bzw. 6,0). Insgesamt traten 7 bzw. 5 Todesfälle auf, die mit der zugrundeliegenden COPD-Erkrankung assoziiert waren (Rate pro 1.000 Patientenjahre: 6,2 bzw. 10,0).

Im Gegensatz zu bisherigen Mortalitätsuntersuchungen bei COPD-Patienten konnte somit erstmalig ein signifikanter Therapieerfolg im Hinblick auf das Überleben der Patienten gezeigt werden.

In der Kategorie „Morbidität“ konnte für insgesamt 8 Endpunkte zu Exazerbationen eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten zwischen 12% (Anteil moderater oder schwerer Exazerbationen: Relatives Risiko (RR): 0,88; 95% KI: (0,79; 0,98); p=0,031) und 36% (Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation: HR: 0,64; 95% KI (0,47; 0,86); p=0,003) durch FF/UMEC/VI gezeigt werden. Außerdem lag ein statistisch signifikanter Effekt beim Endpunkt TDI-Responder (RR: 0,78; 95% KI: (0,61; 1,00), p=0,045) zugunsten von FF/UMEC/VI vor.

Der beobachtete Mortalitätsvorteil unter FF/UMEC/VI gegenüber der ZVT kann auf den kombinierten Effekt des ICS FF und der Bronchodilatoren UMEC/VI in einer symptomatischen Patientenpopulation mit deutlicher Einschränkung der Lungenfunktion und einer Exazerbationsvorgeschichte, die zum Großteil kardiovaskuläre Risiken / Erkrankungen als Komorbiditäten aufzeigt, zurückgeführt werden. Mit der gezeigten Reduktion von

Exazerbationen, insbesondere derer, die einer Hospitalisierung bedürfen, bleibt die betroffene Patientenpopulation stabiler und hat somit ein geringeres Risiko, an ihrer zugrundeliegenden COPD oder an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Weiterführende Analysen der Mortalitätsdaten werden derzeit für die IMPACT-Studie durchgeführt.

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 48% Respondern bezüglich der SGRQ-Veränderung, im Vergleich zu 39% unter UMEC/VI (RR: 0,82; 95% KI (0,73; 0,92); $p < 0,001$).

Schließlich zeigte sich auch bei dem Nebenwirkungsendpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ eine signifikante Reduktion durch FF/UMEC/VI; und zwar von 8,3% auf 4,0% (RR: 0,48; 95% KI: (0,33; 0,71); $p < 0,001$). Bei diesem Endpunkt werden auch Exazerbationen als Abbruchgründe berücksichtigt. Da Exazerbationen bereits bei den Morbiditätspunkten ausgewertet wurden, wurde eine weitere Analyse durchgeführt, bei der „Exazerbation“ als Abbruchgrund nicht berücksichtigt wurde. Auch bei dieser Analyse bleibt der positive und statistisch signifikante Effekt erhalten („Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen“, Reduktion von 5,9% auf 3,3% (RR: 0,56; 95% KI: (0,36; 0,87); $p = 0,011$)).

Für den Nebenwirkungsendpunkt „Pneumonien“ stand einer Pneumonierate von 3,8% unter UMEC/VI eine Rate von 6,8% unter FF/UMEC/VI gegenüber (RR: 1,78; 95% KI: (1,13; 2,82); $p = 0,013$). Zur Einordnung der beobachteten absoluten Pneumoniehäufigkeit ist die hohe Morbidität der zugrundeliegenden Studienpopulation in der Studie CTT116855 (IMPACT) zu berücksichtigen, die sich auch im Auftreten von Pneumonien im LABA/LAMA-Vergleichsarm widerspiegelt. Dabei entspricht der beobachtete Behandlungsunterschied dem bekannten Sicherheitsprofil respektive Nutzen-Risiko-Profil inhalativer Kortikosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten mit erhöhtem Morbiditätsaufreten (³Kew, et al., 2014). In COPD-Studien, in denen Arzneimittel mit dem ICS Fluticasonfuroat mit Arzneimitteln ohne ICS verglichen wurde, wurde ebenfalls eine Erhöhung des Pneumonierisikos durch ICS berichtet, die in der Größenordnung des in der Studie CTT116855 (IMPACT) beobachteten Unterschieds liegt (⁴Dransfield, et al., 2013). Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) schlussfolgerte, dass bei COPD Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt waren, zwar ein erhöhtes Pneumonierisiko auftrat – für dieses jedoch keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Kortikosteroiden belegt werden konnte (⁵EMA, 2016).

Für eine Gesamtnutzenabwägung sollte neben dem beobachteten Pneumonieeffekt vor allem der vorliegende positive Exazerbationseffekt beachtet werden. Der Reduktion des Risikos von Exazerbationen, insbesondere bei COPD-Patienten mit hohem Schweregrad kommt eine besondere Bedeutung zu, da Exazerbationen in der Regel mit einer dauerhaften Zunahme der Morbidität einhergehen. In der Studie CTT116855 (IMPACT) stehen den Pneumonieraten von 6,8% bzw. 3,8% (FF/UMEC/VI bzw. UMEC/VI) folgende Raten für moderate oder schwere Exazerbationen gegenüber: 40% bzw. 45%.

In der Studie 200812 wurde die Nichtunterlegenheit der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI gegenüber der offenen Dreifachkombination FF/VI + UMEC bestätigt, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten.

Zusammenfassend zeigt sich folgendes Bild:

In der 24-wöchigen 200812-Studie wurde die Nichtunterlegenheit zwischen der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI und der offenen Dreifachkombination FF/VI + UMEC in allen patientenrelevanten Endpunkten bestätigt.

In der 52-wöchigen Überlegenheitsstudie CTT116855 (IMPACT) konnte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ein signifikanter Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT („eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“) gezeigt werden. Den beobachteten positiven Effekten in der Kategorie Nebenwirkungen („Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit bzw. ohne Exazerbationen“) steht ein negativer Effekt bezüglich der Pneumonierate gegenüber. Dieser Pneumonie-Effekt entspricht dem Sicherheitsprofil inhalativer Kortikosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf relevante Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppen.

Aufgrund des beobachteten Mortalitätsvorteils und des positiven Effektes auf die Lebensqualität, der Konsistenz der gezeigten Ergebnisse zugunsten von FF/UMEC/VI sowie der Robustheit im Vergleich zur Studien-Gesamtpopulation mit über 10.000 Patienten leitet GSK daraus insgesamt einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für FF/UMEC/VI ab.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Studienergebnisse der IMPACT- und der 200812-Studie bestätigt. Für diese Studienauswertungen wurden die Daten aller mit FF/UMEC/VI behandelten Patienten - unabhängig von der Vortherapie - herangezogen und mit allen Patienten verglichen, die entweder zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der Studie CTT116855 (IMPACT) oder zu einer offenen Dreifachkombination (FF/VI + UMEC) in der Studie 200812 randomisiert wurden. Hier zeigte sich, dass die beobachteten Effekte vergleichbar zu den Effekten in der hier betrachteten Subpopulation (ICS+LABA vorbehandelte Patienten) waren. Der positive Mortalitätseffekt ist in der Gesamtpopulation der Studie CTT116855 (IMPACT) ebenso vorhanden wie die positiven Effekte auf Exazerbationen, Lebensqualität (SGRQ), und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus zeigt sich in der Gesamtpopulation zusätzlich noch ein signifikanter Effekt auf den Endpunkt CAT Responder. Der negative Effekt bezüglich Pneumonien wird ebenfalls in der Gesamtpopulation der Studie CTT116855 (IMPACT) beobachtet. Für die Studie 200812

konnten auch für die Gesamtpopulation keine Behandlungsunterschiede in patientenrelevanten Endpunkten festgestellt werden.

Die Konsistenz der Ergebnisse konnte ebenso im Vergleich mit den Ergebnissen aus der pivotalen FULFIL-Studie und dem ICS/LABA-Arm der IMPACT-Studie gezeigt werden. Da die ZVT-Vorgaben für den Vergleichsarm der FULFIL-Studie nach der letzten Änderung der ZVT nicht mehr erfüllt waren, konnte die komplette Studie allerdings – wie dargestellt – zur Ableitung des Zusatznutzens nicht mehr herangezogen werden. Diese Studie verglich FF/UMEC/VI mit einem ICS/LABA (BUD/FOR). Auch hier wurden statistisch signifikante Vorteile für FF/UMEC/VI in patientenrelevanten Endpunkten wie Exazerbationen, SGRQ, E-RS, TDI, CAT gezeigt. In der IMPACT-Studie erfüllte der ICS/LABA-Arm (FF/VI) ebenso nicht mehr die Vorgaben der ZVT und wurde daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in diesem Vergleich wurden statistisch signifikante Vorteile für FF/UMEC/VI in patientenrelevanten Endpunkten wie Exazerbationen, SGRQ, CAT, TDI gezeigt.

Darüber hinaus wurde FF/UMEC/VI mit einer anderen fixen Dreifachkombination (BDP/FF/GB - Trimbaw) verglichen. Dazu wurde in Ermangelung einer direkten Vergleichsstudie ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Für diesen adjustierten indirekten Vergleich wurden mit den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) zwei Studien zu FF/UMEC/VI und mit Singh 2016 (TRILOGY) eine Studie mit BDP/FF/GB identifiziert. Als Brückenkombinator konnte die Wirkstoffkombination ICS/LABA verwendet werden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB für den Endpunkt TDI Responder nach einem Beobachtungszeitraum von 52 Wochen, wenn das Relative Risiko herangezogen wurde. Bei Odds Ratio und adjustierter Risikodifferenz zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die weiteren Endpunkte: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich), COPD Exazerbationen, TDI, SGRQ, SGRQ Responder, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ Responder lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung:

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von FF/UMEC/VI (Trelegy Ellipta) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von FF/UMEC/VI wurde in großen randomisiert-kontrollierten Studien geprüft; die europäische Zulassungsbehörde EMA hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt (¹EMA, 2017).

Patientenpopulation (entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet):

Die für FF/UMEC/VI in Europa zugelassene Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

Die Fixkombination der langwirksamen Bronchodilatoren Umeclidinium und Vilanterol mit Fluticasonfuroat ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (²GSK, 2017).

Intervention:

Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat 100 mcg/Umeclidinium 62,5 mcg/Vilanterol 25 mcg) einmal täglich zur Inhalation – kurz: FF/UMEC/VI.

Vergleichstherapie:

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde am 23.07.2015 eine erste Beratungsanfrage an den G-BA gestellt (Vorgangsnummer: 2015-B-097), das entsprechende **Beratungsgespräch** hat am **07.10.2015** stattgefunden. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde eine ZVT festgelegt (⁶G-BA, 2015).

In der Folgezeit wurden GSK basierend auf dem damals vorliegenden Anwendungsgebiet zwei Änderungen der ZVT durch den G-BA mitgeteilt (28.10.2016, 01.03.2017) sowie eine weitere Änderung (10.10.2017) in Folge einer Anpassung des Anwendungsgebietes des zu bewertenden Arzneimittels.

Mit der letzten Änderung bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI folgendermaßen:

„a) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen: eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“ (7G-BA, 2017).

Endpunkte:

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

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt
Mortalität	
Todesfall jeglicher Ursache	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	ja
Morbidität	
COPD Exazerbationen	ja
TDI Responder	ja
PGR (Subject Global Rating of Change in COPD Severity)	ja
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	ja
SOBDA Responder	nein*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SGRQ Responder	ja
CAT Responder	ja
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	ja
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	ja

*wurde in den relevanten Studien nicht untersucht

Studientypen:

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs)

Studiendauer:

Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Direkt vergleichende Studien

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die trotz ihrer bestehenden Behandlung aus ICS+LABA weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Trelegy Ellipta.</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: Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg)</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>

E3	<p>Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht adäquat behandelt sind, ist:</p> <p>für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen: eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes - unter Berücksichtigung der Vortherapie - <u>mit LABA und LAMA und ggf. ICS.</u></p>
E4	<p>Endpunkte:</p> <p>Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p>Studientyp:</p> <p>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:</p> <p>Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen</p> <p>Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich dokumentieren.</p>

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

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – Indirekter Vergleich

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die trotz ihrer bestehenden Behandlung aus ICS+LABA weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Trelegy Ellipta und Trimbrow.</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: Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg)</p> <p>ODER</p> <p>Trimbrow (BDP/FF/GB 100 mcg /6 mcg /12,5 mcg)</p>
E3	<p>Komparator: 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 des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>Bezuggenommen werden.</p>
E5	<p>Studientyp:</p>

	<p>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> <p>Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich dokumentieren.</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
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien können Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllen.	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1

und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Direkt vergleichende Studien

Zur Kombination der Substanzen Fluticasonfuroat, Umeclidiniumbromid und Vilanterol (einschließlich Synonyme) wurde am 05.12.2017 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde aufgrund der geringen Trefferzahl nicht vorgenommen.

Für die Datenbank Medline wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde aufgrund der geringen Trefferzahl nicht vorgenommen.

Für die Datenbank Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde aufgrund der geringen Trefferzahl nicht vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.201 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase 1_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich der Kombination der Substanzen Fluticasonfuroat, Umeclidiniumbromid und Vilanterol (FF/UMEC/VI) (einschließlich Synonyme) und Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat und Glycopyrroniumbromid (BDP/FF/GB) wurde ebenfalls am 05.12.2017 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, und Embase durchgeführt. Das Vorgehen erfolgte analog zur Suche für direkt vergleichende Studien.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A2 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A2 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A2_Suchstrategie1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 nach FF/UMEC/VI in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A2_Suchstrategie2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 nach BDP/FF/GB in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_EMBASE_Anhang_4-A2_Suchstrategie1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 nach FF/UMEC/VI in der Datenbank EMBASE identifiziert wurden.)
- M4A_EMBASE_Anhang_4-A2_Suchstrategie2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 nach BDP/FF/GB in der Datenbank EMBASE identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A2_Suchstrategie1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 nach FF/UMEC/VI in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A2_Suchstrategie2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 05.12.2017 nach BDP/FF/GB in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Direkt vergleichende Studien

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff 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 nicht mit einer Verknüpfung der Begriffe „fluticasone furoate“ (und Synonyme), „vilanterol“ (und Synonyme) und „umeclidinium“ (und Synonyme), da die Vollständigkeit des Suchergebnisses aufgrund der komplexen Suchabfrage nicht sichergestellt werden kann.

Die Suche erfolgte deshalb mit dem Begriff „Umeclidinium“ (und Synonyme) als Bestandteil von FF/UMEC/VI und mit Suchbegriffen zur Dreifachkombination. Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 04.12.2017.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)

- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_PharmNet.Bund_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 in der Datenbank PharmNet.Bund identifiziert wurden.)

Indirekter Vergleich

Ebenfalls in diesen Registern erfolgte am 04.12.2017 analog eine Suche mit dem Begriff „Umeclidinium“ (und Synonyme) als Bestandteil von FF/UMEC/VI, dem Begriff „Beclometasone“ (und Synonyme) als Bestandteil von BDP/FF/GB und mit Suchbegriffen zu den beiden Dreifachkombinationen. Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B2 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B2 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Suchstrategie 1_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach FF/UMEC/VI in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_clinicaltrials.gov_Suchstrategie 2_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach BDP/FF/GB in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Suchstrategie 1_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach FF/UMEC/VI in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Suchstrategie 2_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach BDP/FF/GB in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Suchstrategie 1_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach FF/UMEC/VI in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Suchstrategie 2_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach BDP/FF/GB in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

- M4A_PharmNet.Bund_Suchstrategie 1_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach FF/UMEC/VI in der Datenbank PharmNet.Bund identifiziert wurden.)
- M4A_PharmNet.Bund_Suchstrategie 2_Anhang_4-B2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 nach BDP/FF/GB in der Datenbank PharmNet.Bund identifiziert wurden.)

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Direkt vergleichende Studien

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern 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 Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Indirekter Vergleich

Analog wurden auch Studien für den indirekten Vergleich mit derselben Vorgehensweise überprüft und beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Direkt vergleichende Studien

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

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

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

Indirekter Vergleich

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Direkt vergleichende Studien

Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E unten dargestellt.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

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

Indirekter Vergleich

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien wurden wie oben beschrieben durchgeführt.

Die Methodik der Studien wird vorwiegend basierend auf der Primärpublikation beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation

Direkt vergleichende Studien

Für diese Nutzenbewertung werden die durch die Recherche identifizierten Studien herangezogen. Dabei handelt es sich um die beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 – diese beiden Studien stellen die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT dar.

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. In dieser Studie wurden die Patienten zu einer der drei folgenden Behandlungsarme randomisiert: FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), UMEC/VI (62,5 mcg/25 mcg QD) und FF/VI (100 mcg/25 mcg QD). Da der Behandlungsarm FF/VI (100 mcg/25 mcg QD) nicht der ZVT entspricht, werden für die Studie CTT116855 (IMPACT) im Rahmen dieses Dossiers nur die beiden relevanten Behandlungsarme (FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD) und UMEC/VI (62,5 mcg/25 mcg QD)) dargestellt.

Bei der Studie 200812 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 24-wöchiger Behandlungszeit. In der Studie 200812 erfolgte die Randomisierung zu einem von

zwei Behandlungsarmen (FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg), FF/VI (100 mcg/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg).

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird für beide Studien, CTT116855 (IMPACT) und 200812, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „**ITT – ICS+LABA**-Population“ bezeichnet wird und die sowohl die Kriterien hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebietes, als auch hinsichtlich der ZVT, erfüllt. Die Population ITT – ICS+LABA enthält alle Patienten der ITT-Population aus der jeweiligen Studie, deren COPD Therapie vor Studienbeginn aus mindestens ICS+LABA bestand und die darüber hinaus kein LAMA erhielten. Die ITT-Population war in den Studien jeweils definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden. Für die CTT116855 (IMPACT) war dies verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.

Eine detaillierte Darstellung der Fallzahlen für die ITT-Populationen und die ITT – ICS+LABA-Populationen erfolgt im Abschnitt 4.3.1.2.

Indirekter Vergleich

Da kein RCT existiert, in dem FF/UMEC/VI direkt mit der zweiten zugelassenen Dreifachkombination BDP/FF/GB (100 mcg/6 mcg/12,5 mcg, 2xBID) verglichen wird, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen den beiden zugelassenen Dreifachkombinationen durchgeführt.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden zwei geeignete Studien mit FF/UMEC/VI, CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL), und eine Studie mit BDP/FF/GB (Singh 2016 (TRILOGY)), identifiziert. Lediglich für die eingeschlossenen FF/UMEC/VI Studien hätte eine Population nur mit Patienten, die die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes und der ZVT vollständig erfüllen, ausgewertet werden können. Eine solche Selektion von Patienten gemäß Anwendungsgebiet und ZVT war für die Studie Singh 2016 (TRILOGY), für die nur Ergebnisse aus einer Publikation vorliegen, nicht möglich.

Um die maximal verfügbare Evidenz einzubeziehen, sowie die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten, wurden für den indirekten Vergleich jeweils die im Studienprotokoll definierten ITT-Populationen berücksichtigt.

Weitere Ausführungen dazu finden sich in den Abschnitten 4.2.5.6 und 4.3.2.1.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Direkt vergleichende Studien

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

- Alter (≤ 65 Jahre; > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

- Region (Europäisch Union (EU); Rest der Welt (ROW))
- Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterien) (Stufe I – II; Stufe III – IV)
- COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening (<2 moderate und keine schwere Exazerbation; ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation)

Darüber hinaus enthalten die Studienberichte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien weitere Daten zu Baseline-Charakteristika.

Indirekter Vergleich

Die Baseline-Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar - wie oben beschrieben dargestellt.

4.2.5.2.3 Endpunkte

Direkt vergleichende Studien

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-8: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Details
Mortalität	
Todesfall jeglicher Ursache	Zeit bis zum Todesfall
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	Häufigkeiten
Morbidität	
COPD Exazerbationen	Zeit bis zum ersten Ereignis, Häufigkeiten, Jahresraten
TDI Responder	Responderrate
PGR (Subject Global Rating of Change in COPD Severity)	Logistische Regression
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	Modell für wiederholte Messungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SGRQ Responder	Responderrate
CAT Responder	Responderrate
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeiten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	Häufigkeiten
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Häufigkeiten
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Häufigkeiten

Für die patientenrelevanten Endpunkte zu den Todesfällen jeglicher Ursache, den COPD Exazerbationen und den unerwünschten Ereignissen wurden jeweils alle Ereignisse die während der Behandlung mit Studienmedikation („on-treatment“) aufgetreten sind berücksichtigt. Die exakten, endpunktspezifischen Definitionen der dafür relevanten Zeiträume finden sich in den jeweiligen Beschreibungen der Operationalisierung für den jeweiligen Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3.

Mortalität

Informationen zu Todesfällen jeglicher Ursache, sowie die tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert (⁸GSK, 2017;⁹GSK, 2017):

- Todesfälle jeglicher Ursache

Dieser Endpunkt wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) ausgewertet. Dabei wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.1 (Endpunkt Mortalität) beschrieben.

- Patienten mit tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.1 (Endpunkt Mortalität) beschrieben.

Morbidität

COPD Exazerbationen

Eine COPD Exazerbation ist eine akute Verschlechterung des Krankheitszustandes, die über die sonst übliche Variabilität der Symptomatik hinausgeht (¹⁰GOLD, 2018). Die Kriterien einer Exazerbation sind bislang unscharf formuliert und werden in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert, was die Vergleichbarkeit von Daten wiederum erheblich erschwert (¹¹Jones, et al., 2014;¹²Cazzola, et al., 2008).

Orientierend können Exazerbationen in 3 Gruppen eingeteilt werden: Die milde Exazerbation kann mit der üblichen Medikation erfolgreich behandelt werden, die mittelschwere Exazerbation erfordert die Therapieumstellung auf Antibiotika und/oder orale Steroide, während die schwere Exazerbation eine stationäre Aufnahme erfordert. Unabhängig davon wird jede letale Exazerbation als schwer charakterisiert (¹³EMA,

2012). Ein Auftreten von gehäuften Exazerbationen ist ein prognostisch schlechtes Kriterium bei der COPD (vergl. Modul 3.1). Der G-BA hat Exazerbationen als patientenrelevanten Endpunkt für Morbidität gewertet (¹⁴G-BA, 2015). In seiner Beurteilung zu Acclidiniumbromid hat das IQWiG - in Anlehnung an die gängige wissenschaftliche Meinung - eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr gefordert, um überhaupt eine belastbare Aussage zur Exazerbationsprophylaxe machen zu können (¹⁵IQWiG, 2012). In der erneuten Nutzenbewertung zu Acclidiniumbromid hat das IQWiG allerdings Exazerbationsendpunkte auch bei 24-wöchigen Studien bei der Bewertung berücksichtigt (¹⁶IQWiG, 2016).

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

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation
- Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
- Anteil an Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren Exazerbation
- Anteil an Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation
- Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation
- Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen
- Jahresrate moderater Exazerbationen
- Jahresrate schwerer Exazerbationen

Ab wann eine Änderung der Exazerbationshäufigkeit, im Sinne eines MCIDs („minimal clinically important difference“), als klinisch relevant anzusehen ist, ist bis dato ebenfalls nicht festgelegt (vergl. Abschnitt „Notfallmedikation“) (¹¹Jones, et al., 2014).

Im Hinblick auf die Hospitalisierungen werden, wie vom G-BA angeregt, der Anteil und die Jahresrate der schweren COPD Exazerbationen für den deutschen Versorgungskontext in einer separaten Auswertung (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1.2.3) zusätzlich für die Subpopulation der deutschen Patienten untersucht.

Die beiden Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation“ und „Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ wurden nur in der Studie CTT116855 (IMPACT)

erhoben. Für die restlichen Endpunkte wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.2 (Endpunkte zu COPD Exazerbationen) beschrieben.

TDI Responder

Der TDI wird in der Regel in Kombination mit dem Baseline Dyspnoe Index, BDI angewendet und ist ein multilingual validierter Fragebogen um Dyspnoe-Symptome bei COPD-Patienten zu erfassen (¹⁷Mahler, et al., 2005), wobei Dyspnoe als Kardinalsymptom der COPD eine Operationalisierung für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität ist. Der Fragebogen wird entweder von einem Interviewer erhoben (klassischer TDI) oder in elektronischer Form durch den Patienten direkt beantwortet (TDI-SAC (Self-Administered Computerized Version)) und erfragt rückblickend die Symptome des Patienten über einen Zeitraum von 2 Wochen. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score bezeichnet.

Der klassische TDI stellt eine validierte Methode dar, um das COPD-Hauptsymptom Dyspnoe zu messen und wurde sowohl von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als auch vom IQWiG als geeignet anerkannt (¹³EMA, 2012;¹⁸IQWiG, 2012). Die Wahl des BDI/TDI als validiertes Mittel zur Bestimmung der Dyspnoe wurde GSK ebenfalls im Rahmen eines Scientific Advice mit dem CHMP bestätigt (siehe Frage 7) (¹⁹EMA, 2010).

Als klinisch signifikanter, vom Patienten erfahrbarer Unterschied („minimal clinically important difference“, MCID) gilt beim klassischen TDI eine Veränderung >1 des Focal Scores gegenüber dem patientenindividuellen Ausgangswert (BDI) als relevant (¹¹Jones, et al., 2014;¹⁷Mahler, et al., 2005). Deshalb ist es möglich, Responderanalysen mit dem Schwellenwert einer Veränderung um >1 des Focal Scores durchzuführen. Dies wurde auch vom IQWiG bei seiner Evaluation des Dossiers zur Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol so angewendet (²⁰IQWiG, 2014).

Da im Rahmen der für die Nutzenbewertung relevanten Studien die Weiterentwicklung des BDI/TDI-Fragebogens, der TDI-SAC, verwendet wurde, hat sich GSK zur Eignung und Patientenrelevanz dieser Weiterentwicklung vom G-BA beraten lassen (²¹GSK, 2016;²²G-BA, 2016). Bei dieser Weiterentwicklung, kann der Patient direkt seine Symptomatik in einem elektronischen Fragebogen erfassen. Der aus der Befragung resultierende Wert des TDI-SAC stimmt mit dem TDI Wert der klassischen Form (Interviewer basiert) in seiner Spannweite, mit Werten zwischen -9 und +9, überein. Weitere Einzelheiten zu diesem Instrument wurden ausführlich im Rahmen der Beratung beschrieben und mit dem G-BA diskutiert. Der G-BA hat empfohlen, eine MCID für den TDI-SAC zu bestimmen. Dieser Empfehlung ist GSK nachgekommen und hat dazu Daten der CTT116853 (FULFIL) Studie verwendet. Die entsprechenden

Analysen wurden in einem spezifischen Statistischen Analyseplan definiert (²³GSK, 2017).

Zur Anwendung kamen dabei die vom G-BA empfohlenen ankerbasierten und verteilungsbasierte Methoden. Folgende ankerbasierten Methoden fanden Anwendung:

- SGRQ (Responder =Veränderung zu Baseline \leq -4)
 - Woche 4
 - Woche 24
- E-RS Gesamtscore
 - Responder-Definition 1 = Veränderung zu Baseline \leq -2
 - Woche 4
 - Woche 24
 - Responder-Definition 2 = Veränderung zu Baseline \leq -3,35
 - Woche 4
 - Woche 24
- E-RS Subskala Atemlosigkeit
 - Responder-Definition 1 = Veränderung zu Baseline \leq -1
 - Woche 4
 - Woche 24
 - Responder-Definition 2 = Veränderung zu Baseline \leq -1,85
 - Woche 4
 - Woche 24

Als verteilungsbasierte Methode wurde die Standardabweichung zu Woche 4 und Woche 24 bestimmt.

Die Ergebnisse der ankerbasierten Methoden sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4-9: TDI-SAC Ergebnisse für ankerbasierte Bestimmung des MCID

Anker	Responder Grenzwert	Zeitpunkt	N	Mittlerer TDI-SAC ankerbasiert
SGRQ	-4	Woche 4	743	2,12
SGRQ	-4	Woche 24	811	2,74
E-RS Gesamtscore	-2	Woche 4	607	2,03
E-RS Gesamtscore	-2	Woche 24	700	2,66
E-RS Gesamtscore	-3,35	Woche 4	382	2,19
E-RS Gesamtscore	-3,35	Woche 24	514	2,81
E-RS Subskala Atemlosigkeit	-1	Woche 4	551	2,12
E-RS Subskala Atemlosigkeit	-1	Woche 24	658	2,71
E-RS Subskala Atemlosigkeit	-1,85	Woche 4	347	2,29
E-RS Subskala Atemlosigkeit	-1,85	Woche 24	463	2,93
Durchschnitt – Gesamt				2,46*
* Eigene Berechnungen Quelle: (24)GSK, 2017: Tabelle 2-11)				

Die Ergebnisse der verteilungsbasierten Methoden sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4-10: TDI-SAC Ergebnisse für verteilungsbasierte Bestimmung des MCID

Woche	N	SD für TDI-SAC	½ SD
4	1722	2,734	1,367
24	1627	2,884	1,442
Durchschnitt			1,405*
Gewichteter Durchschnitt (Gewicht = Fallzahl)			1,403*
SD=Standardabweichung * Eigene Berechnungen Quelle: (24)GSK, 2017: Tabelle 1)			

Auf dieser Basis wurde ein MCID von 2 festgesetzt, dessen Robustheit mithilfe von 2 Sensitivitätsanalysen untersucht wurde. Dafür wurde mit den beiden MCID-Schwellenwerten von 1,5 und 2,5 gearbeitet. Zusätzlich wurden Analysen mit dem MCID-Schwellenwert des klassischen TDI (MCID=1) durchgeführt.

Für diesen Endpunkt wurde innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.3 (Endpunkt TDI) beschrieben.

PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)

Für den Endpunkt der Patientenbeurteilung der COPD Veränderung wird die Veränderung bezüglich der Schwere der COPD mit Hilfe einer standardisierten 7-Punkte- Skala im Vergleich zu früher erfragt. Unter Verwendung dieses Instrumentes gibt der Patient seinen subjektiven Eindruck zur Verbesserung oder Verschlechterung seines Gesundheitszustands im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn (Randomisierung) an. Die Änderungen werden auf einer 7-Punkte- Skala von eins (sehr viel besser) über vier (unverändert) bis sieben (sehr viel schlechter) dokumentiert. Bei einer chronisch progredienten Erkrankung wie der COPD ist ohne eine adäquate Therapie von einer stetigen Verschlechterung über die Zeit auszugehen. Das Ausbleiben einer solchen subjektiven Verschlechterung stellt einen Therapieerfolg und somit einen patientenrelevanten Nutzen dar. Diese Befragung wird bei jeder Visite nach Randomisierung durchgeführt.

Der PGR wurde auch vom IQWiG bei seiner Evaluation des Dossiers zur Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt bewertet (²⁵IQWiG, 2015) und folgend auch im Beschluss des G-BA berücksichtigt (²⁶G-BA, 2016).

Dieser Endpunkt wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) erhoben, innerhalb der Studie wurden keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.4 (Endpunkt PGR - Subject global Rating of Change in COPD severity) beschrieben.

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein anerkanntes und validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (²⁷Pickard, et al., 2008). Es handelt sich dabei um ein dreistufiges fünfdimensionales, standardisiertes Fragebogeninstrument.

Die Erhebung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D Visual Analog Scale (VAS) erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Dieser Endpunkt wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) erhoben, innerhalb der Studie wurden keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.7 (Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS) beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ebenfalls ein vom G-BA benannter patientenrelevanter Endpunkt (¹⁴G-BA, 2015).

SGRQ Responder

Der St. George's Respiratory Quality of Life questionnaire (SGRQ) wird als Operationalisierung des Endpunktes gesundheitspezifische Lebensqualität bei COPD zur Anwendung in klinischen Studien von der EMA empfohlen (¹³EMA, 2012). Der G-BA hat den SGRQ bei der Nutzenbewertung von Umeclidinium-Vilanterol als patientenrelevant anerkannt (¹⁴G-BA, 2015).

Der St. George's Respiratory Quality of Life questionnaire (SGRQ) wurde von Jones et al. entwickelt (²⁸Jones, et al., 1992). Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser 3 Skalen wird ein gewichteter Gesamtscore (Total Score) ermittelt. Höhere Werte des Gesamtwertes zeigen eine höhere Beeinträchtigung an. Der SGRQ misst dabei drei Subkategorien: 1) COPD-Symptome und deren Häufigkeit sowie Schwere, 2) Aktivitäten im Alltag, die die Atemnot verstärken oder die aufgrund von Atemnot weniger gut ausgeführt werden können, sowie 3) Auswirkungen der Erkrankung in Bezug zum sozialen, funktionalen und psychologischen Umfeld des Patienten.

Neben der statistischen Signifikanz ist es auch beim SGRQ möglich, eine Schwelle für klinische Relevanz (MCID) zu benennen. Sie wird angenommen, sobald sich der Gesamtwert im SGRQ gegenüber dem individuellen Ausgangswert um ≥ 4 Punkte verbessert (¹¹Jones, et al., 2014).

Für die Analyse wird deshalb die Anzahl von SGRQ Respondern verwendet. Patienten gelten als SGRQ Responder, wenn die Verringerung des SGRQ Gesamtwertes zwischen dem für die Auswertung relevanten Studienzeitpunkt und dem Baselinewert mindestens 4 Punkte beträgt, da dies als kleinste klinisch relevante Änderung (MCID) angesehen wird, d.h. ab einem Abfall von 4 Punkten ist von einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus auszugehen.

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion des Gesamtwertes von ≥ 4 Punkten

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.5 (Endpunkt SGRQ Responder) beschrieben.

CAT Responder

Der COPD Assessment Test (CAT) wird als Operationalisierung des Endpunktes gesundheitspezifische Lebensqualität bei COPD zur Anwendung in klinischen Studien von der EMA empfohlen (¹³EMA, 2012). Der G-BA hat den CAT bei der Nutzenbewertung von Umeclidinium-Vilanterol als patientenrelevant anerkannt (¹⁴G-BA, 2015).

Der CAT ist ein validiertes Messinstrument für die COPD-Symptomatik. Der CAT misst die COPD-bezogenen Symptome und die damit verbundenen Alltags-Beeinträchtigungen anhand von 8 Fragen, die jeweils mittels einer 6-stufigen Skala vom Patienten beantwortet werden. Der Gesamtwert reicht von 0 bis 40, wobei höhere Werte für einen schlechteren Zustand stehen. Als Responsekriterium ist eine Reduktion des Gesamtwertes um mindestens 2 Punkte validiert (²⁹Dodd, et al., 2011).

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

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion des Gesamtwertes von ≥ 2 Punkten

Dieser Endpunkt wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) erhoben, innerhalb der Studie wurden keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.6 (Endpunkt CAT Responder) beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse

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

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

Für diese Endpunkte wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse, sind im Kapitel 4.3.1.3.1.8 (Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen) beschrieben.

Folgende Endpunkte wurden in den Studien 200812 und CTT116855 (IMPACT) erhoben, jedoch nicht im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-11: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Durchschnittliche Veränderung des FEV ₁ Talspiegels und Post-Bronchodilatator Wertes im Vergleich zu Baseline, sowie FEV ₁ Responder und -Reversibilität	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung des FVC Talspiegels und Post-Bronchodilatator Wertes im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Todesfälle jeglicher Ursache, die nach der Behandlung mit Studienmedikation („off-treatment“) aufgetreten sind	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Zeit bis zur ersten COPD Hospitalisierung und Rehospitalisierung	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Jahresrate und Zeit bis zur ersten milden, moderaten oder schweren COPD Exazerbation	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Jahresrate und Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation die mit systemischem/oralem Kortikosteroid behandelt wurde	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Jahresrate und Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation die mit Antibiotika behandelt wurde	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Zeit bis zu jeglicher moderaten oder schweren, oder schweren COPD Exazerbation	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung in der Anzahl an nächtlichem Erwachen aufgrund von COPD Symptomen im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung im Anteil an Tagen an denen die normalen Aktivitäten durch COPD Symptome gestoppt wurden im Vergleich zu Baseline.	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung in der Nutzung von Notfallmedikation im Vergleich zu Baseline (Studientage ohne Notfallmedikation, Inhalationen pro Studientag)	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant, sondern nur als Surrogatparameter anerkannt.
TDI Focal score, sowie bedeutende und moderate oder bedeutende TDI Responder (definiert unter Verwendung des PGR)	Für TDI wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
Durchschnittliche Veränderung des SGRQ im Vergleich zu Baseline, sowie bedeutende und moderate oder bedeutende SGRQ Responder (definiert unter Verwendung des PGR)	Für SGRQ wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
Durchschnittliche Veränderung des CAT im Vergleich zu Baseline	Für CAT wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
EQ-5D Utility score	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
Globale Patienten-Einschätzung seiner Aktivitätseinschränkung (Subject Global Rating of Activity Limitation)	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt
Globale Patienten-Einschätzung der Veränderung seiner Aktivitätseinschränkung (Subject Global Impression of Change in Activity Limitation)	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt
Globale Einschätzung der Schwere der COPD durch den Patienten (Subject Global Rating of COPD Severity)	Für diesen Aspekt wurden primär die Ergebnisse der Beurteilung der Veränderung der COPD Schwere (PGR) dargestellt.
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
EKG Parameter	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Vitalzeichen	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Laborchemie und hämatologische Parameter	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Inanspruchnahme von Ressourcen der Gesundheitsversorgung (COPD bedingt und gesamt)	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant.
Zeit bis zur ersten Pneumonie, Zeit bis zur ersten Pneumonie die zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder die tödlich verläuft	Diese Endpunkte wurden bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt
Zeit bis zum ersten Kardiovaskulären Ereignis, Zeit bis zum ersten Kardiovaskulären Ereignis das zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder das tödlich verläuft	Diese Endpunkte wurden bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Kombination aus Zeit bis zur ersten Pneumonie und moderaten oder schweren COPD Exazerbation	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Kombination aus Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation und Pneumonie die zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder die tödlich verläuft	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Kombination aus Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation und Pneumonie die zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder die tödlich verläuft und Kardiovaskulären Ereignis das zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder das tödlich verläuft	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.

Indirekter Vergleich

Basierend auf der Liste der patientenrelevanten Endpunkte die für die direkt vergleichenden Studien vorlagen (siehe 4.2.5.2.3), wurden, entsprechend der Verfügbarkeit der jeweiligen Daten in der für den indirekten Vergleich identifizierten Studie für BDP/FF/GB, folgende Endpunkte analysiert und dargestellt:

Tabelle 4-12: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte – indirekter Vergleich

Endpunkt	Details
Mortalität	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	Häufigkeiten
Morbidität	
COPD Exazerbationen	Jahresraten
TDI	Modell für wiederholte Messungen
TDI Responder	Responderrate
FEV ₁ (Talspiegel)	Modell für wiederholte Messungen
FEV ₁ Responder	Responderrate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SGRQ	Modell für wiederholte Messungen
SGRQ Responder	Responderrate
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeiten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Häufigkeiten
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Häufigkeiten

4.2.5.2.4 Statistische Methodik

Multiples Testen

Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurde in der Studie CTT116855 (IMPACT) multiple Testprozeduren angewandt, die sicherstellen, dass der Fehler 1. Art auf dem 5%-Niveau kontrolliert wird. Einzelheiten dazu finden sich im zugehörigen statistischen Analyseplan (⁸GSK, 2017). Im Rahmen der Nutzenbewertung finden die dort beschriebenen Verfahren – im Einklang mit den G-BA-Vorgaben und dem IQWiG-Methodenpapier (³⁰IQWiG, 2017) keine Anwendung. Für patientenrelevante Endpunkte werden alle Ergebnisse als statistisch signifikant bezeichnet, bei denen der zugehörige p-Wert <0,05 ist.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Direkt vergleichende Studien

Für die Nutzenbewertung werden die beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 herangezogen. Diese Studien unterscheiden sich hinsichtlich Studiendesign und der Intervention im Vergleichsarm.

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Studiendesign

Beide Studien wurden multizentrisch, randomisiert, doppelblind durchgeführt. Die Patienten in den 3 Behandlungsarmen der CTT116855 (IMPACT) und in den beiden Behandlungsarmen der 200812 wurden parallel behandelt. Die Behandlungsdauer jedoch war mit 52 Wochen in der CTT116855 (IMPACT) und 24 Wochen in der 200812 sehr unterschiedlich. Die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen oder Exazerbationen, sind basierend auf dieser großen Differenz in der Behandlungsdauer nicht direkt miteinander vergleichbar.

Intervention

Während der für diese Nutzenbewertung relevante Vergleich aus der 3-armigen Studie CTT116855 (IMPACT) die fixe Dreifachkombination von FF/UMEC/VI mit der Zweifachkombination UMEC/VI vergleicht, wurden in der zweiarmigen Studie 200812 die beiden Dreifachkombinationen FF/UMEC/VI (eine fixe Dreifachkombination, und die offene Dreifachkombination, bestehend aus einer Kombination von FF/VI und UMEC), miteinander verglichen.

Die in den beiden unterschiedlichen Studien, in Übereinstimmung mit der vom G-BA definierten ZVT, für die Nutzenbewertung herangezogenen Vergleichsarme sind also zum einen eine fixe Zweifachkombination (UMEC/VI), zum anderen eine offene Dreifachkombination, bestehend aus einer anderen fixen Zweifachkombination (FF/VI) und einem Monopräparat (UMEC).

Die Wahl der unterschiedlichen Vergleichstherapien ist im Einklang mit den international anerkannten Ausführungen des GOLD-Strategiepapiers 2018 (¹⁰GOLD, 2018): So wird in den Stufen GOLD B bis D zusätzlich zur Notfallmedikation eine täglich anzuwendende Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren empfohlen. Gleichzeitig empfiehlt sich auch für GOLD D Patienten eine Kombinationstherapie aus LAMA/LABA, wohingegen bei persistierend auftretenden Symptomen oder weiterbestehenden Exazerbationen eine Dreifachtherapie aus ICS-LAMA-LABA als Therapieoption indiziert ist (¹⁰GOLD, 2018). Aufgrund dieser beiden unterschiedlichen Interventionen im jeweiligen Vergleichsarm (Zweifachkombination bestehend aus UMEC/VI versus offene Dreifachkombination bestehend aus einer Kombination von FF/VI und UMEC) und der aufgeführten Unterschiede in der Studiendauer (24 Wochen vs. 52 Wochen Behandlungsdauer) der beiden Studien, wird die Durchführung von Meta-Analysen sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen als nicht sinnvoll erachtet.

Indirekter Vergleich

Die zugrundeliegende Methodik der im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführten Meta-Analysen wird in Kapitel 4.2.5.6 beschrieben.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Direkt vergleichende Studien

Für beide Studien, CTT116855 (IMPACT) und 200812, wurden im Rahmen des Nutzendossiers Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt TDI Responder durchgeführt. Wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 erläutert wurde in beiden Studien der BDI/TDI mittels des TDI-SAC erhoben. Als Sensitivitätsanalysen für das Responderkriterium basierend auf dem neu validierten MCID des TDI-SAC (MCID=2) wurden Analysen mit dem MCID des klassischen TDI (MCID=1), sowie mit den Responderkriterien MCID TDI-SAC $\pm 0,5$ durchgeführt.

Die Ergebnisse dazu sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Studiauswertung

Studie CTT116855 (IMPACT)

Im Analyseplan der Studie CTT116855 (IMPACT) (⁸GSK, 2017;³¹GSK, 2017) wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der ITT Studienpopulation geplant und für den Studienbericht (³²GSK, 2018) durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)“:

- Auswertung mit einem GLM (Poisson) Model, welches dieselben Kovariablen wie die primäre Auswertung enthält.
- Untersuchung der Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und folgenden Faktoren: Geschlecht, Exazerbationshistorie, Raucherstatus, Region, FEV₁ % Sollwert, jeweils in einem separaten statistischen Modell analog zur primären Auswertung und jeweils zusätzlich mit der Interaktion des Faktors mit der Behandlungsgruppe und Visite.

- Auswertung analog zur primären Auswertung, unter Einbeziehung auch der moderaten oder schweren COPD Exazerbationen, die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.
- Jump to Reference (J2R) Auswertung, analog zur primären Auswertung, für moderate oder schwere COPD Exazerbationen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind, sowie auch für moderate oder schwere COPD Exazerbationen, die während und die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte „FEV₁ Talspiegel“ und „SGRQ Score“:

- Jump to Reference (J2R) Auswertung analog zur primären Auswertung dieser Endpunkte.

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation“:

- Auswertung analog zur primären Auswertung dieses Endpunktes, unter Einbeziehung auch der moderaten oder schweren COPD Exazerbationen, die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.
- Auswertung des Endpunktes in Kombination mit vorzeitigem Studienabbruch.

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen, die auf Basis der ITT-Population im Rahmen der Studiauswertung durchgeführt wurden, sind im Studienbericht ausführlich dargestellt (³²GSK, 2018).

Studie 200812

Im Analyseplan der Studie 200812 (⁹GSK, 2017) wurden einige Sensitivitätsanalysen basierend auf der ITT- und modified Per Protocol (mPP)-Population geplant und für den Studienbericht (³²GSK, 2018) durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „FEV₁ Talspiegel“:

- Die primäre Auswertung des primären Studienendpunktes (FEV₁) für die mPP-Population wurde für die ITT-Population wiederholt.
- Eine „tipping point“ Auswertung wurde für den primären Endpunkt FEV₁ Talspiegel FEV₁ für die mPP-Population durchgeführt, um die Auswirkung von fehlenden Daten zu untersuchen.

- Untersuchung der Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und der Anzahl der LABAs pro Tag während der Run-in Phase, der geographischen Region und dem Baseline FEV₁, jeweils in einem separaten statistischen Modell analog zur primären Auswertung und jeweils zusätzlich mit der Interaktion des Faktors mit der Behandlungsgruppe und Visite.

Basierend auf dem Ergebnis der Untersuchungen der Interaktionen sollten noch weitere Auswertungen durchgeführt werden (⁹GSK, 2017).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen die auf Basis der ITT-Population im Rahmen der Studiauswertung durchgeführt wurden, sind im Studienbericht ausführlich dargestellt (³²GSK, 2018).

Für andere Endpunkte wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Direkt vergleichende Studien

Folgende Subgruppenanalysen waren für die in diesem Dossier dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte der Studie CTT116855 (IMPACT) a priori geplant (⁸GSK, 2017;³¹GSK, 2017) und/oder für den Studienbericht (³²GSK, 2018) für die ITT-Population durchgeführt:

Subgruppe:

- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ($<0,15 \cdot 10^9/L$; $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$)

Für die Endpunkte:

- Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache
- Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
- Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen
- Jahresrate schwerer Exazerbationen
- TDI Responder
- SGRQ Responder
- CAT Responder
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Subgruppen:

- Alter (≤ 64 Jahre; 65-74 Jahre; 75-84 Jahre; ≥ 85 Jahre])
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Rasse (Weiß; Afroamerikaner/Afrikaner; Asiaten; Andere; für deskriptive Darstellung zusätzlich Ureinwohner Amerikas oder Alaskas; Native Hawaiianer oder andere Pazifische Insulaner; Mehrfach)

- Geographische Region (West Europa; Ost Europa; Asien; Nord Amerika Süd Amerika; Andere)
- Exazerbationshistorie (<2 moderate oder schwere COPD Exazerbationen; ≥ 2 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening)
- Kardiovaskuläres Risiko (Kein Risikofaktor; 1 Risikofaktor; ≥ 2 Risikofaktoren)

Für die Endpunkte:

- Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache*
 - Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen*
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
 - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- *(Alterskategorie ≥ 75 Jahre anstatt 75-84 Jahre und ≥ 85 Jahre)

Subgruppen:

- Raucherstatus (Aktuelle Raucher; Ehemalige Raucher)
- BMI (≤ 21 kg/m²; >21 kg/m²)
- BMI (<25 kg/m²; ≥ 25 kg/m²)
- Pneumonien in der Vergangenheit (mindestens eine; Keine)

Für die Endpunkte:

- Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache
- Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen (nur Raucherstatus)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pneumonien

Diese Subgruppenanalysen wurden zumeist deskriptiv ausgewertet und nur in Einzelfällen wurden p-Werte für Interaktionsterme berechnet. Sie wurden ausschließlich für die ITT-Population durchgeführt und sind deshalb für diese Nutzenbewertung nicht unmittelbar relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.2.1), sie sind jedoch im Studienbericht dargestellt (³²GSK, 2018). Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT – ICS+LABA-Population der Studie CTT116855

(IMPACT), wurden diese Subgruppenanalysen, ausgenommen die Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation“ und „Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ für „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“, sowie „Unerwünschte Ereignisse“ für „Alter“, wie unten detailliert beschrieben wiederholt.

Für die Studie 200812 wurden keine a-priori geplanten Subgruppenanalysen geplant oder durchgeführt.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für patientenrelevante Endpunkte der Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812, sofern in der Studie erhoben, basierend auf der ITT – ICS+LABA-Population für die Nutzenbewertung zusätzlich geplant (³³GSK, 2017;³⁴GSK, 2017) und durchgeführt:

Für die Endpunkte

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
- COPD Exazerbationen (Anteil)
- PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)
- Gesundheitszustand EQ-5D VAS
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen

nur für Studie 200812

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gruppen)

wurden folgende Subgruppenanalysen mit Interaktionstests basierend auf der ITT – ICS+LABA-Population durchgeführt:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW))
- COPD Exazerbationen (<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening)

Für die Endpunkte

- Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache
- COPD Exazerbationen (Jahresrate)
- TDI Responder
- SGRQ Responder
- CAT Responder

wurden folgende Subgruppenanalysen mit Interaktionstests basierend auf der ITT – ICS+LABA-Population durchgeführt:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW))
- COPD Exazerbationen (<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening)

zusätzlich für Studie CTT116855 (IMPACT), ausgenommen moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)

- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<0,15 10⁹/L; ≥0,15 10⁹/L)

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen mit Interaktionstests sowohl für Definition 2 (Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2, neu validierter MCID für TDI-SAC) als auch für Definition 1 (Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1, MCID des klassischen TDI) durchgeführt.

Für die Studie CTT116855 (IMPACT) die Endpunkte

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gruppen)

wurden folgende Subgruppenanalysen mit Interaktionstests basierend auf der ITT – ICS+LABA-Population durchgeführt:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Alter (≤64 Jahre; 65-74 Jahre; 75-84 Jahre; ≥85 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW))

- COPD Exazerbationen (<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ($< 0,15 \cdot 10^9/L$; $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$)
- BMI ($\leq 21 \text{ kg/m}^2$; $> 21 \text{ kg/m}^2$)
- BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Raucherstatus (Aktuelle Raucher; Ehemalige Raucher)
- Pneumonien in der Vergangenheit (Mindestens eine; Keine)
- GOLD-Kriterien (1; 2; 3; 4)

Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation für moderate, schwere, moderate oder schwere COPD Exazerbationen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die geforderten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte zu COPD Exazerbationen wurden, wie oben aufgeführt, für die Endpunkte Anteil und Jahresrate von COPD Exazerbationen durchgeführt und sind dadurch adäquat abgedeckt.

Somit wurden für die Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 insgesamt 368 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die relevante ITT – ICS+LABA-Population durchgeführt. In 148 Fällen, überwiegend bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTT116855 (IMPACT): in 70 von 165 Fällen, 200812: in 56 von 60 Fällen), war die Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht möglich.

Die 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. Kovariablen, die der untersuchten Subgruppe entsprachen (z.B. Geschlecht oder COPD Exazerbationshistorie beim Endpunkt COPD Exazerbation (Jahresrate)), wurden jedoch bei der Berechnung für die jeweilige Subgruppe aus dem Modell ausgeschlossen. Da diese Kovariablen bei der Auswertung der entsprechenden Subgruppe nur eine Ausprägung aufweisen, hätte ihre Verwendung keine Auswirkungen auf die berechneten Ergebnisse.

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 Behandlungsgruppe, untersuchte Subgruppe und Interaktionsterm der

Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe berechnet. Weitere Details zu den verwendeten statistischen Modellen und Kovariablen sind in den jeweiligen Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind darüber hinaus jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (³⁰IQWiG, 2017), bedingt durch große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen (multiples Testen), sowie die generell geringe Power und die, auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung, eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

Im Hinblick auf die Hospitalisierungen werden, wie vom G-BA angeregt, der Anteil und die Jahresrate der schweren COPD Exazerbationen für den deutschen Versorgungskontext in einer separaten Auswertung (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1.2.3) zusätzlich für die Subpopulation der deutschen Patienten untersucht.

Indirekter Vergleich

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Rohdaten zu den relevanten Subgruppen für die BDP/FF/GB Studie vorlagen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

Aus den randomisierten kontrollierten Studien liegt keine direkte Evidenz zum Vergleich von Fluticasonfuroat, Umeclidiniumbromid und Vilanterol (FF/UMEC/VI) 100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ mit Beclometason, Formoterol und Glycopyrroniumbromid (BDP/FF/GB) 100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ vor.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Da keine Studien zum direkten Vergleich der oben genannten Kombinationspräparate vorliegen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich (ITC) durchgeführt, um FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ) mit BDP/FF/GB (100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ) zu vergleichen. Die Ergebnisse des ITCs werden im Abschnitt 4.3.2.1 berichtet.

Ein ITC einer Behandlung A vs. einer Behandlung B kann durchgeführt werden, wenn er auf einer dritten Behandlung, dem Brückenkomparator C, „verankert“ ist (in der Literatur auch als „adjustierter“ indirekter Vergleich bezeichnet).

Als Brückenkomparator wurde die Wirkstoffkombination ICS/LABA verwendet. Für diese Wirkstoffkombination liegt eine breite Studienevidenz im Vergleich zu den neuen Dreifachkombinationen vor und darüber hinaus können die in den Studien eingesetzten unterschiedlichen ICS/LABA Wirkstoffkombinationen, die sich in einer Festbetragsgruppe befinden, als ausreichend vergleichbar angesehen werden.

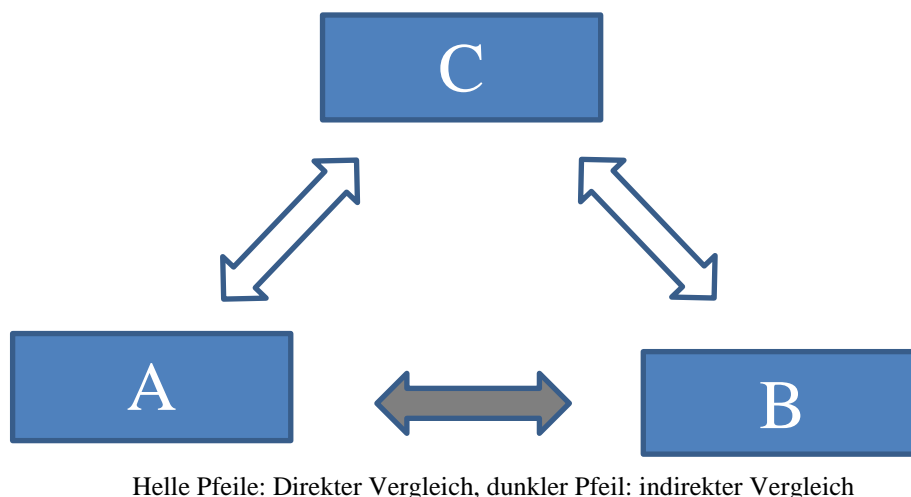


Abbildung 4-1: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs

Für den durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich wurde die von Bucher (³⁵Bucher, et al., 1997) entwickelte Methode verwendet. Bucher et al. stellen eine Methode für einen adjustierten indirekten Vergleich der Größenordnung von Behandlungseffekten vor, bei der die Randomisierung der ursprünglichen Behandlungsgruppen erhalten bleibt. Um indirekte Vergleiche zwischen A und B vorzunehmen, wird bei dieser Methode die Größenordnung der Behandlungseffekte dieser Interventionen mit einem gemeinsamen Brückenkomparator verglichen (d.h. AC und BC).

Dies beruht auf der Annahme, dass der Logarithmus der Effektgröße von Medikament A vs. B gleich der Differenz der Logarithmen der Effekte zwischen A vs. C und B vs. C ist. Dies gilt unabhängig von der untersuchten Effektgröße. Die Basisannahme des Modells von Bucher et

al. ist, dass die relative Effektivität einer Behandlung in allen Studien des adjustierten indirekten Vergleichs identisch ist.

Der adjustierte indirekte Vergleich konnte für drei Arten von Endpunkten durchgeführt werden: Für Raten von Ereignissen mit möglichen Wiederholungen (moderate/schwere COPD Exazerbationen), sowie für stetige (TDI, SGRQ, FEV₁) und dichotome Endpunkte (Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich), TDI Responder, SGRQ Responder, FEV₁ Responder, Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse).

Folgende Methodik wurde für die drei Arten von Endpunkten angewandt:

- Raten von Ereignissen mit möglichen Wiederholungen (Exazerbationsraten)

Exazerbationsratenverhältnis

Schritt 1: Das Verhältnis der Exazerbationsraten (ERR=Exacerbation Rate Ratio) wird mittels der Exazerbationsraten berechnet, die jeweils in den drei Studien durch generalisierte lineare Modelle unter Berücksichtigung von Kovariaten für jeden Studienarm geschätzt wurden. Für die Berechnung des ERR wird deren Logarithmus berücksichtigt. Das ERR für jeden einbezogenen Behandlungsarm im Vergleich zum gemeinsamen Brückenkompator (z.B. ERR_{AC} für A vs. C und ERR_{BC} für B vs. C) wird, falls zwei Studien für eine der zu vergleichenden Behandlungen vorliegen, unter Verwendung einer Fixed- oder Random-Effects Meta-Analyse, wie von DerSimonian und Laird (³⁶DerSimonian, et al., 1986) beschrieben, geschätzt. Eine Fixed-Effects Meta-Analyse wird durchgeführt, wenn statistische Heterogenität vorliegt. Hierbei wird der p-Wert der Q-Statistik betrachtet; p-Werte kleiner als 0,2 werden als Indikator für das Vorliegen von Heterogenität angenommen. Der p-Wert wird so hoch angesetzt, da die Teststärke des zugehörigen Chi-Quadrat-Tests durch den Einschluss lediglich zweier Studien nur gering ist. Unter der Annahme, dass die logarithmierten ERR normalverteilt sind, kann der Standardfehler der logarithmierten ERR, soweit er nicht vorliegt, direkt aus dem Konfidenzintervall des ERR-Schätzers berechnet werden.

Schritt 2: Das ERR des indirekten Vergleichs zwischen der Behandlung A und B kann dann als Verhältnis der beiden ERRs der Vergleiche (A vs. C) und (B vs. C) geschätzt werden:

$$ERR_{AB}(= \lambda_{AB}) = \frac{ERR_{AC}(= \lambda_{AC})}{ERR_{BC}(= \lambda_{BC})}$$

sodass der indirekte Vergleich wie folgt berechnet wird:

$$\log(\lambda_{AB}) = \log(\lambda_{AC}) - \log(\lambda_{BC})$$

Unter der Voraussetzung, dass die ERRs aus unterschiedlichen Studien stammen und deshalb voneinander unabhängig sind, ist die Varianz dieses kombinierten Effekts die Summe der Einzel-Varianzen. Dies gilt ebenso für den Standardfehler:

$$\text{Var}(\log(\lambda_{AB})) = \text{Var}(\log(\lambda_{AC})) + \text{Var}(\log(\lambda_{BC}))$$

$$SE(\log(\lambda_{AB})) = \sqrt{SE(\log(\lambda_{AC}))^2 + SE(\log(\lambda_{BC}))^2}$$

Nach der Berechnung dieser Schätzwerte werden die logarithmierten ERRs mit einer inversen Transformation wieder in ihre ursprüngliche Größe umgewandelt.

Exazerbationsratendifferenz

Schritt 1: Die Exazerbationsratendifferenz (ERD) wird, analog zum ERR, mit Hilfe von jährlichen Exazerbationsraten (berechnet durch generalisierte lineare Modelle) geschätzt. Im Gegensatz zur Berechnung des ERR ist eine Logarithmierung zur Berechnung der ERD nicht erforderlich. Die meta-analytische Zusammenfassung zweier Studien erfolgt nach dem oben beschriebenen Prinzip.

Schritt 2: Die ERD des indirekten Vergleichs zwischen der Behandlung A und B ist die Differenz der ERDs der beiden Vergleiche (A vs. C) und (B vs. C):

$$ERD_{AB}(= \delta_{AB}) = ERD_{AC}(= \delta_{AC}) - ERD_{BC}(= \delta_{BC}),$$

sodass

$$\delta_{AB} = \delta_{AC} - \delta_{BC}.$$

Analog zum ERR wird auch hier die Varianz des kombinierten Effekts als Summe der Einzelvarianzen berechnet, woraus der Standardfehler geschätzt wird. Die ERD wird als normalverteilt angenommen. Falls weder Standardabweichungen, Standardfehler noch Konfidenzintervalle der jährlichen Exazerbationsraten berichtet werden, wird der Standardfehler mit Hilfe von Imputation bestimmt, wie im Cochrane Handbook (<http://handbook-5-1.cochrane.org/>) in Abschnitt 16.1.3.1 beschrieben. Hierzu wird erst der Mittelwert der Standardabweichungen der Exazerbationsraten der Studienarme aus

den vorliegenden Informationen berechnet und anschließend daraus die zu imputierenden Standardfehler geschätzt, die folglich proportional zu den Fallzahlen in den Studienarmen sind.

- Stetige Endpunkte (Vergleich mit Baselinewert)

Schritt 1: Die mittlere Differenz der Veränderung im Vergleich zum Baselinewert (Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline, DFCB) wird zunächst für jeden einbezogenen Behandlungsarm getrennt berechnet. Anschließend werden die Differenzen mit dem gemeinsamen Brückenkomparator verglichen (z.B. $DFCB_{AC}$ für A vs. C und $DFCB_{BC}$ für B vs. C). Falls mehrere Studien vorliegen, wird der gemeinsame DFCB meta-analytisch mit Fixed- oder Random Effects, wie von der Mantel-Haenszel Methode vorgeschlagen, berechnet. Falls für eine Behandlung nur eine Studie vorliegt, wird der DFCB entweder direkt aus der jeweiligen Studie übernommen oder als Differenz der Veränderungen im Vergleich zum Baselinewert in den Behandlungsarmen berechnet. Die Varianz zwischen den Studien (τ^2) wird wie von DerSimonian und Laird (³⁶DerSimonian, et al., 1986) beschrieben, geschätzt. Der DFCB wird als normalverteilt angenommen. Daher kann der zugehörige Standardfehler, soweit er nicht vorliegt, direkt aus dem Konfidenzintervall berechnet werden.

Schritt 2: Der DFCB für den indirekten Vergleich zwischen der Behandlung A und B kann dann als Differenz der beiden DFCBs aus den Vergleichen (A vs. C) und (B vs. C) geschätzt werden:

$$DFCB_{AB} = DFCB_{AC} - DFCB_{BC}$$

Unter der Voraussetzung, dass die DFCBs aus unterschiedlichen Studien stammen und deshalb voneinander unabhängig sind, ist die Varianz dieses kombinierten Effekts die Summe der einzelnen Varianzen. Dies gilt ebenso für die Standardfehler:

$$Var(DFCB_{AB}) = Var(DFCB_{AC}) + Var(DFCB_{BC})$$

$$SE(DFCB_{AB}) = \sqrt{SE(DFCB_{AC})^2 + SE(DFCB_{BC})^2}$$

- Dichotome Endpunkte (Patienten mit/ohne mindestens einem Ereignis)

Relatives Risiko

Schritt 1: Das Relative Risiko (RR) wird für jeden einbezogenen Behandlungsarm im Vergleich zum gemeinsamen Brückenkomparator berechnet (z.B. RR_{AC} für A vs. C und RR_{BC} für B vs. C). Falls für eine Behandlung nur eine Studie vorliegt, wird das Relative Risiko auf Basis der zugehörigen 4-Felder-Tafel abgeleitet – dieses Vorgehen ist in diesem Fall identisch mit der Inversen-Varianz Methode. Falls mehrere Studien vorliegen, wird das gemeinsame Relative Risiko mittels einer Meta-Analyse berechnet wie oben im Abschnitt für Raten von Ereignissen mit möglichen Wiederholungen (Exazerbationsraten) beschrieben. Für dichotome Endpunkte wird die Varianz zwischen

den Studien (τ^2) ebenfalls nach der DerSimonian und Laird Methode geschätzt. Der Logarithmus des Relativen Risikos wird als normalverteilt angenommen.

Schritt 2: Das Relative Risiko für den indirekten Vergleich zwischen der Behandlung A und B kann dann als Verhältnis der beiden Relativen Risiken aus den Vergleichen (A vs. C) und (B vs. C) geschätzt werden:

$$RR_{AB} = \frac{RR_{AC}}{RR_{BC}},$$

sodass der indirekte Vergleich wie folgt berechnet wird:

$$\log(RR_{AB}) = \log(RR_{AC}) - \log(RR_{BC})$$

Da die Relativen Risiken aus unterschiedlichen Studien stammen, gilt auch hier die Annahme der Unabhängigkeit der Varianzen. Daher wird die Varianz des kombinierten Effekts als Summe der einzelnen Varianzen berechnet. Dies gilt ebenso für die Standardfehler:

$$Var(\log(RR_{AB})) = Var(\log(RR_{AC})) + Var(\log(RR_{BC}))$$

$$SE(\log(RR_{AB})) = \sqrt{SE(\log(RR_{AC}))^2 + SE(\log(RR_{BC}))^2}$$

Nach der Berechnung dieser Schätzwerte werden die logarithmierten Relativen Risiken mit der inversen Transformation wieder in die ursprüngliche Größe umgewandelt.

Odds Ratio

Für die Berechnung der Odds Ratios wurde die Mantel-Haenszel (MH) Methode verwendet. Die Annahmen entsprechen den im obigen Abschnitt beschriebenen (³⁷Mantel, et al., 1959).

Absolute Risikoreduktion

Die absolute Risikoreduktion wird als Differenz der beobachteten Risiken (Anteil der Patienten mit einem Ereignis) in den zu vergleichenden Studienarmen, Behandlungs- und Kontrollarm, berechnet.

Die mit diesen Methoden abgeleiteten Schätzer für die relative Wirksamkeit/Sicherheit weisen in großen Stichproben keine Verzerrung auf, wenn es keine Interaktion zwischen Kovariaten und dem Behandlungseffekt gibt. Bei einem indirekten Vergleich kann die Verteilung der Kovariaten nicht nur zwischen verschiedenen Studien variieren, sondern auch zwischen verschiedenen direkten Vergleichen (d.h. AC und BC).

Homogenität / Heterogenität

Die Homogenität / Heterogenität der Ergebnisse wurde folgendermaßen geprüft:

Die statistische Heterogenität wird mit dem Chi-Quadrat-Test, basierend auf Cochran's Q, und der I²-Statistik bestimmt. Des Weiteren wird die Varianz zwischen den Studien, die in Meta-Analysen einbezogen wurden, mittels τ^2 geschätzt. Wie bereits erwähnt, ist bei der Interpretation des dazugehörigen Chi-Quadrat-Tests Vorsicht geboten, da er bei Meta-Analysen von Studien mit geringer Fallzahl oder von nur wenigen Studien (in diesem Falle zwei) nur eine geringe Teststärke hat. Deshalb wird zur Bestimmung der statistischen Signifikanz und daher der Heterogenität ein p-Wert von 0,2 als Schwellenwert verwendet.

Die klinische Heterogenität wird mit Hilfe folgender Parameter bewertet:

- Studiendesign
 - Randomisierung
 - Verblindung
 - Dauer der Behandlung
 - Einschlusskriterien hinsichtlich Exazerbationshistorie, COPD Schweregrad und bestehender COPD-Therapie

- Patientencharakteristika bei Baseline
 - Alter
 - Geschlecht
 - COPD Schweregrad
 - COPD Krankheitsdauer
 - Exazerbationshistorie
 - FEV₁ vor und nach Inhalation
 - ICS Begleitmedikation
 - Raucherstatus
 - BMI
 - Komorbiditäten

Nähere Informationen hierzu finden sich in 4.3.2.1.2.1 (Charakterisierung der Studienpopulation für den indirekten Vergleich) und in Anhang 4-E (Studiendesign und –methodik für die Studie Singh 2016 (TRILOGY)). Eine Zusammenfassung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede der drei Studien ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 unter Studiendesign und Studienpopulation gegeben.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der einzelnen Studien (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervall) werden zusammen mit den gepoolten Ergebnissen (Punktschätzer, 95% Konfidenzintervall und p-Wert), dem I^2 -Wert, dem Schätzer τ^2 für die Varianz zwischen den Studien und dem Ergebnis des Heterogenitätstests präsentiert.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für die jeweilige Effektgröße werden mit dem Punktschätzer, dem 95% Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt.

Verwendete Computer-Software

Der indirekte Vergleich wurde mit der Software R, Version 3.3.1 berechnet. Für die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs durchgeführten Berechnungen stehen die Programmcodes von R in Modul 5 zur Verfügung.

Adjustierter indirekter Vergleich von FF/UMEC/VI mit BDP/FF/GB

Für den adjustierten indirekten Vergleich von FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ mit BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ konnte nur ein gemeinsamer Komparator, ICS/LABA, identifiziert werden, um folgendes Netzwerk zu etablieren:

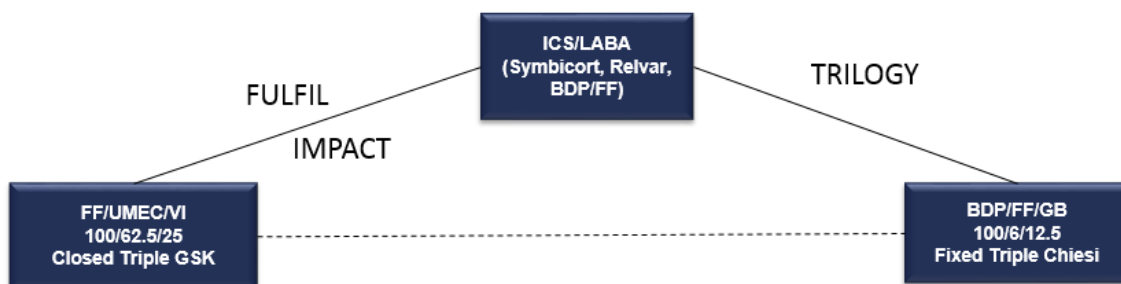


Abbildung 4-2: Netzwerk der Studien für den adjustierten ITC von FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ mit BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ

Das Netzwerk beinhaltet drei Studien: zwei Studien für FF/UMEC/VI (CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT)) und eine Studie für BDP/FF/GB (Singh 2016 (TRILOGY)). Die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT), die FF/UMEC/VI mit ICS/LABA vergleichen, werden meta-analytisch unter Verwendung eines Fixed- oder Random-Effects Modells zusammengefasst, je nachdem, ob statistische Heterogenität nachgewiesen werden kann. Das detaillierte Vorgehen wurde oben im Abschnitt für Raten von Ereignissen mit möglichen Wiederholungen (Exazerbationsraten) beschrieben.

Um den Voraussetzungen des Anwendungsgebietes für FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB zu entsprechen, müssten erwachsene Patienten mit COPD inhalative Kortikosteroide und langwirksame Bronchodilatoren (LABA) ggf. in Kombination mit langwirksamen Anticholinergika als Vortherapie erhalten haben. Lediglich für die eingeschlossenen FF/UMEC/VI Studien hätte eine Population nur mit Patienten, die die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes vollständig erfüllen, ausgewertet werden können. Eine solche Selektion von Patienten gemäß Anwendungsgebiet war für die Studie Singh 2016 (TRILOGY), für die nur Ergebnisse aus einer Publikation vorliegen, nicht möglich. Um die maximal verfügbare Evidenz einzubeziehen, sowie die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten, wurden für den indirekten Vergleich jeweils die im Studienprotokoll definierten ITT-Populationen berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden in der Studie Singh 2016 (TRILOGY) ein FEV₁ von weniger als 50% und mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation im letzten Jahr verlangt.

Konsistenz

Die Konsistenz der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit Ergebnissen aus direkten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da kein direkter Vergleich zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB vorliegt.

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Trelegy (FF/UMEC/VI): Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
200109 (2014N198293_00; NCT01957163)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD Behandlung mit FF/VI 100/25 QD (OL) in allen Behandlungsarmen
200110 (2014N198327_00; NCT02119286)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD Behandlung mit FF/VI 100/25 QD (OL) in allen Behandlungsarmen
CTT116853 (116853; NCT02345161)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 QD Budesonid/Formot erol (400/12) QD
CTT116855 (116855; NCT02164513)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	FF/VI 100/25 QD FF/UMEC/VI 100/62,5/25 QD UMEC/VI 62.5/25 QD
200812 (NCT02729051)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg /25 mcg QD), FF/VI (100 mcg/25 mcg QD) + UMEC (62,5 mcg QD)
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Incruse (UMEC) Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
AC4115408 (2011N130819; NCT01387230)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AC4113589 (RM2010/00314; NCT01030965)	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC 125 QD UMEC 250 QD UMEC 500 QD Placebo QD
AC4113073 (RM2009/00680; NCT00950807)	ja	ja	abgeschlossen	14 Tage	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD UMEC 250 QD UMEC 500 QD UMEC 1000 QD UMEC 62,5 BID UMEC 125 BID UMEC 250 BID TIO 18 QD Placebo QD
AC4115321 (2011N124430; NCT01372410)	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 15,6 QD UMEC 31,25 QD UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD UMEC 15,6 BID UMEC 31,25 BID TIO 18 QD Placebo QD
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Studien mit Vilanterol					
B2C111045 (YM2008/00057/00; NCT00606684)	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	VI 3,0 QD VI 6,25 QD VI 12,5 QD VI 25 QD VI 50 QD Placebo
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Relvar (FF/VI) Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
HZC112206 (NCT01053988)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 50/25 QD FF/VI 100/25 QD FF 100 QD VI 25 QD Placebo

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HZC112207 (NCT01054885)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 100/25 QD FF/VI 200/25 QD FF 100 QD FF 200 QD VI 25 QD Placebo
HZC102871 (NCT01009463)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 QD FF/ VI 100/25 QD FF/ VI 200/25 QD VI 25 QD
HZC102970 (NCT01017952)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 QD FF/ VI 100/25 QD FF/ VI 200/25 QD VI 25 QD
HZC110946 (NCT01072149)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 50/25 QD FF/VI 100/25 QD FF/VI 200/25 QD Placebo
HZC111348 (NCT00731822)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 400/25 QD Placebo
HZC113782 (NCT01313676)	ja	ja	abgeschlossen	Erwartete Studiendauer: 14.5-44 Monate	FF/VI 100/25 QD FF 100 QD VI 25 QD Placebo
HZC102970 (NCT01017952)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 QD FF/ VI 100/25 QD FF/ VI 200/25 QD VI 25 QD
HZC115151 (NCT01551758))	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/VI 100/25 QD Usual care
HZC102972 (NCT01957150)	ja	ja	laufend	3 Jahre	FF/VI 100/25 QD VI 25 QD
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Anoro (UMEC/VI) Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
DB2113359 (2011N130683; NCT01316887)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD Placebo QD

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DB2113361 (2011N130134; NCT01313637)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2113373 (2011N130136; NCT01313650)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2114417 (2011N130906; NCT01328444)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2114418 (2011N130900; NCT01323660)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2113374 (2011N128792; NCT01316913)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD TIO 18 QD
DB2113360 (NCT01316900)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	VI 25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC/VI 125/25 QD TIO 18 QD
ZEP117115 (NCT01777334)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD Tiotropium

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Pharmakokinetik Studien: populationspharmakogenetische Meta-Analysen: Studien mit Relvar (FF/VI)					
HZC112206 HZC112207 HZC110946 HZC111348 HZA102936 ^a (2011N122282_00)	ja	ja	abgeschlossen	Siehe Einzelstudien: HZC112206 HZC112207 HZC110946 HZC111348	Siehe Einzelstudien: HZC112206 HZC112207 HZC110946 HZC111348
Pharmakokinetik Studien: populationspharmakogenetische Meta-Analysen: Studien mit Anoro (UMEC/VI)					
DB2116975 (2012N137814) Meta-Analyse von DB2113361 und DB2113373	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD VI 25 QD Placebo QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
Biopharmazeutische Studien: Bioverfügbarkeit: Studien ohne Prüfpräparat					
RES113817 (2010N104592)	ja	ja	abgeschlossen	2-33 Tage	Kein Arzneimittel als Prüfpräparat (nur Ellipta Device)
RES117178 (2013N184976_00)	ja	ja	abgeschlossen	2-42 Tage	Kein Arzneimittel als Prüfpräparat
UMEC=Umeclidinium, VI=Vilanterol, FF=Fluticasonfuroat, TIO=Tiotropium, BID=zweimal täglich, QD=einmal täglich, OL=open label ^a Da es sich bei der Studienpopulation um gesunde Personen handelt, werden keine Informationen zu Studiendauer und Therapiearmen dargestellt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 10.01.2018 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
200109 (2014N198293_00; NCT01957163)	E6
200110 (2014N198327_00; NCT02119286)	E6
CTT116853 (FULFIL) (116853; NCT02345161)	E3
AC4115408 (2011N130819; NCT01387230)	E6
AC4113589 (RM2010/00314; NCT01030965)	E6
AC4113073 (RM2009/00680; NCT00950807)	E6
AC4115321 (2011N124430; NCT01372410)	E6
B2C111045 (YM2008/00057/00; NCT00606684)	E6
HZC112206 (NCT01053988)	E2
HZC112207 (NCT01054885)	E2
HZC102871 (NCT01009463)	E2
HZC102970 (NCT01017952)	E2
HZC110946 (NCT01072149)	E6
HZC111348 (NCT00731822)	E6
HZC113782 (NCT01313676)	E2
HZC115151 (NCT01551758)	E2

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HZC102972 (NCT01957150)	E2
DB2113359 (2011N130683; NCT01316887)	E2
DB2113361 (2011N130134; NCT01313637)	E2
DB2113373 (2011N130136; NCT01313650)	E2
DB2114417 (2011N130906; NCT01328444)	E6
DB2114418 (2011N130900; NCT01323660)	E6
DB2113374 (2011N128792; NCT01316913)	E2
DB2113360 (NCT01316900)	E2
ZEP117115 (NCT01777334)	E2
HZA102936	E1
DB2116975 (2012N137814)	E2
RES113817 (2010N104592)	E6
RES117178 (2013N184976_00)	E6

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

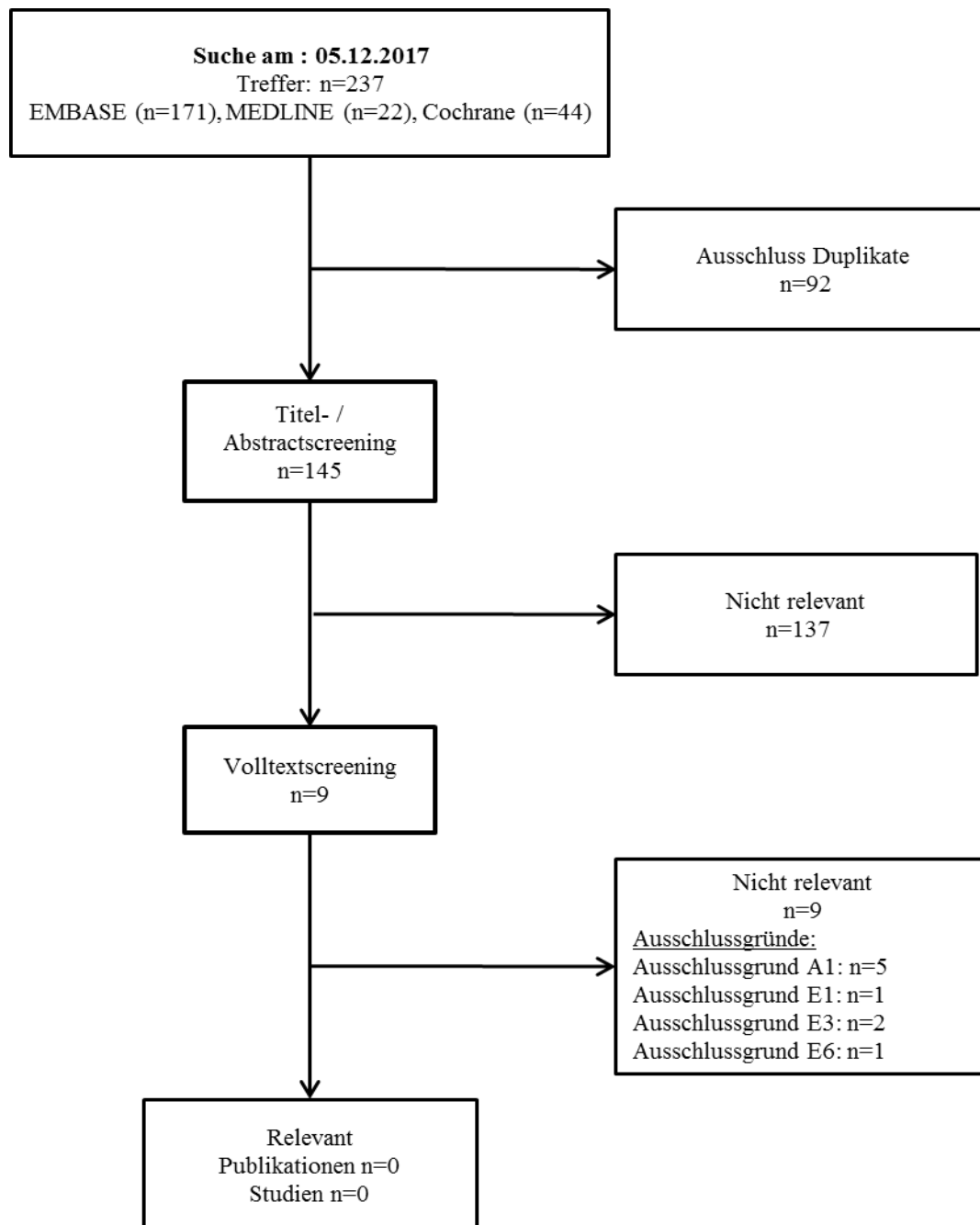


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 05.12.2017 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. Anhang 4-A beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Das Flussdiagramm in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 237 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (92) wurden 145 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screenings wurden 137 Studien ausgeschlossen. Die verbleibenden 9 Publikationen wurden einem Volltextscreening unterzogen. Als Resultat ergaben sich aus der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Publikationen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (Studiename; NCT-Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
CTT116855 (IMPACT)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02164513 (³⁸ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> 2013-003075-35 (³⁹ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-003075- 35-NL (⁴⁰ ICTRP, 2017) NCT02164513 (⁴¹ ICTRP, 2017) PER-042-14 (⁴² ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003075-35 (⁴³ PharmNet.Bund, 2017)	ja	nein	abgeschlossen
200812	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02729051 (⁴⁴ clinicaltrials.gov, 2017)1 <u>EU-CTR:</u> 2015-005212-14 (⁴⁵ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2015-005212- 14-ES (⁴⁶ ICTRP, 2017)1 NCT02729051 (⁴⁷ ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> n.a.	ja	nein*	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * Studie wurde nach der Durchführung der Literatursuche publiziert (⁴⁸ Bremner, et al., 2018)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 04.12.2017 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CTT116855 (IMPACT)	nein	ja	nein	ja (³² GSK, 2018)	clinicaltrials.gov : NCT02164513 (³⁸ clinicaltrials.gov, 2017) EU-CTR: 2013-003075-35 (³⁹ EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2013-003075-35-NL	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					(⁴⁹ ICTRP, 2016) 1 NCT02164513 (⁴¹ ICTRP, 2017) PER-042-14 (⁴² ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003075-35 (⁴³ PharmNet.Bund, 2017)	
200812	nein	ja	nein	ja (⁵⁰ GSK, 2017)	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT02729051 (⁴⁴ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> 2015-005212-14 (⁴⁵ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2015-005212-14-ES (⁴⁶ ICTRP, 2017) NCT02729051 (⁴⁷ ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> n.a.	ja (⁴⁸ Bremner, et al., 2018)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobacht- ung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CTT116855 (IMPACT)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase III Studie	ITT Alter ≥ 40 Jahre Diagnose einer COPD Raucher oder ehemaliger Raucher CAT Score ≥ 10 Post-albuterol/salbutamol FEV ₁ /FVC $< 0,70$ Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindestens 3 Monate vor Screening Post-Bronchodilatator FEV ₁ % Sollwert $< 50\%$ und ≥ 1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten ODER Post-Bronchodilatator 50% \leq FEV ₁ $< 80\%$ Sollwert und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten	FF/UMEC/VI (100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg QD): N=4151 FF/VI (100 mcg/ 25 mcg QD): N=4134 UMEC/VI (62,5 mcg/ 25 mcg QD): N=2070	52 Wochen	971 Zentren in 37 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Neuseeland, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich und Vietnam) <u>Studienzeitraum:</u> 30.06.2014 – 17.07.2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> Moderate und schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des FEV ₁ (Talspiegel) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Veränderung des SGRQs an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation (on-treatment) schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) Moderate und schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl (on-treatment) Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl (on- treatment)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
200812	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase IIIb Studie	ITT Alter ≥ 40 Jahre Diagnose einer COPD Raucher oder ehemalige Raucher CAT Score ≥ 10 Post-albuterol/salbutamol FEV ₁ /FVC $< 0,70$ Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening Post-Bronchodilatator FEV ₁ % Sollwert $< 50\%$ und ≥ 1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ODER Post-Bronchodilatator $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Sollwert und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	FF/UMEC/VI (100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg QD + Placebo QD): N=527 FF/VI (100 mcg/ 25 mcg QD + UMEC 62,5 mcg QD): N=528	24 Wochen	126 Zentren in 12 Ländern Japan (31), Russland (18), Deutschland (16), Mexico (9), Australien (8), Italien (8), Rumänien (8), Argentinien (6), Spanien (6), Polen (6), Frankreich (5); Südkorea (5). <u>Studienzeitraum:</u> 29.06.2016 – 23.05.2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV ₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil der SGRQ Responder zu Woche 24 Veränderung des SGRQ an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Anteil der TDI Responder zu Woche 24 TDI zu Woche 24 Veränderung des FEV ₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Zeit bis zur ersten moderaten oder schwereren Exazerbation

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD	FF/VI 100 mcg/25 mcg QD	UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg QD	In der Run-in-Phase erhielten Patienten weiterhin ihre bestehende Medikation. Folgende Co-Medikationen wurden in der Run-in-Phase eingesetzt (nicht aufgrund von Exazerbationen): LABA, ICS, LAMA, SABA, SAMA, Xanthine, Sauerstoff, Mukolytika, andere COPD-Medikation, PED-4-Inhibitoren, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Antiinfektiva, systemische Kortikosteroide, Nedocromil- oder Cromolyn-Natrium, Depot-Kortikosteroide. Als Notfallmedikation war Salmeterol erlaubt.
200812	FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD + Placebo QD	FF/VI + UMEC 100 mcg/25 mcg QD + 62,5 mcg QD		In der Run-in-Phase erhielten Patienten weiterhin ihre bestehende Medikation. Folgende Co-Medikationen wurden in der Run-in-Phase eingesetzt (nicht aufgrund von Exazerbationen): LABA, ICS, LAMA, SABA, Xanthine, SAMA, Mukolytika, Sauerstoff, andere COPD-Medikation, PED-4-Inhibitoren, Antiinfektiva, systemische Kortikosteroide, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten. Als Notfallmedikation war Salmeterol erlaubt.

Für die Nutzenbewertung werden die Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 herangezogen, deren Interventionen mit FF/UMEC/VI wie oben unter Behandlungsarm 1 genannt, der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform entsprechen. Die Studienpopulationen der beiden Studien stimmen jedoch in Bezug auf die Vortherapie, nur in Teilen mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet überein, da dies auf

Patienten eingeschränkt ist, die bereits eine COPD-Therapie mit Medikamenten der Wirkstoffklassen LABA (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) und ICS (Inhalative Kortikosteroide) erhalten.

Zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens wird für beide Studien, CTT116855 (IMPACT) und 200812, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die sowohl die Kriterien der Zulassung als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt. Diese Population enthält alle Patienten der ITT-Population aus der jeweiligen Studie, deren COPD-Therapie vor Studienbeginn aus mindestens ICS+LABA bestand und die darüber hinaus kein LAMA erhielten. Die ITT-Population war in den Studien jeweils definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden. Für die CTT116855 (IMPACT) war dies verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.

Darüber hinaus wird für die Studie CTT116855 (IMPACT) der Behandlungsarm FF/VI (ICS+LABA) ausgeschlossen, da diese Intervention nicht der ZVT entspricht.

Die resultierende Population die gemäß den Vorgaben der Zulassung und der ZVT behandelt und für diese Nutzenbewertung herangezogen wurde, wird innerhalb dieses Dossiers als „**ITT-ICS+LABA**-Population“ bezeichnet.

Für den Endpunkt TDI Responder wurde eine Subpopulation der ITT-ICS+LABA, die mit ITT-ICS+LABA-TDI bezeichnet wird, ausgewertet. Diese enthält alle Patienten der Studienzentren aus Ländern für die eine Übersetzung des BDI/TDI Fragebogens vorlag, und für die deshalb eine Erhebung des BDI/TDI gemäß Studienprotokoll geplant war.

Insgesamt mussten 4425 (71,1%) der 6221 Patienten der ITT-Population aus den relevanten Behandlungsarmen der Studie CTT116855 (IMPACT) und 766 (72,6%) der 1055 Patienten der ITT-Population der Studie 200812 von der ITT-ICS+LABA-Population ausgeschlossen werden.

In der folgenden Tabelle werden die Charakteristika der Patienten der vollständigen ITT-Populationen der jeweiligen Studien, sowie die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulationen ITT-ICS+LABA und ITT-ICS+LABA-TDI dargestellt.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (Population) Gruppe	N	Alter		Geschlecht		Region	
		<65 Jahre n (%)	≥65 Jahre n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	Europäische Union(EU) + Nord Amerika (NA) n (%)	Rest der Welt (ROW) n (%)
CTT116855 (IMPACT) (ITT)							
FF/UMEC/VI	4151	1886 (45)	2265 (55)*	2766 (67)	1385 (33)	2323 (56)*	1828 (44)*
UMEC/VI	2070	962 (46)	1108 (54)*	1356 (66)	714 (34)	1160 (56)*	910 (44)*
FF/VI	4134	1876 (45)	2258 (55)*	2748 (66)	1386 (34)	2320 (56)*	1814 (44)*
CTT116855 (IMPACT) (ITT-ICS+LABA)							
FF/UMEC/VI	1220	578 (47)	642 (53)*	805 (66)	415 (34)	508 (42)	712 (58)
UMEC/VI	576	297 (52)	279 (48)*	378 (66)	198 (34)	238 (41)	338 (59)
CTT116855 (IMPACT) (ITT-ICS+LABA-TDI)							
FF/UMEC/VI	467	226 (48)	241 (52)*	248 (53)	219 (47)	467 (100)	0
UMEC/VI	220	116 (53)	104 (47)*	122 (55)	98 (45)	220 (100)	0
200812 (ITT)							
FF/UMEC/VI	527	206 (39)	321 (61)*	391 (74)	136 (26)	222 (42)*	305 (58)*
FF/VI + UMEC	528	216 (41)	312 (59)*	394 (75)	134 (25)	224 (42)*	304 (58)*
200812 (ITT-ICS+LABA)							
FF/UMEC/VI	147	56 (38)	91 (62)	97 (66)	50 (34)	40 (27)	107 (73)
FF/VI + UMEC	142	73 (51)	69 (49)	95 (67)	47 (33)	35 (25)	107 (75)
* Eigene Berechnungen							
Quellen: ³² GSK, 2018: Tabellen 1.07, 1.13; ⁵⁰ GSK, 2017: Tabellen 1.13, 1.16; ⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 1.01, 1.02; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 1.1)							

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

Studie (Population) Gruppe	N	Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterien)			COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening n (%)	
		Stufe I – II n (%)	Stufe III – IV n (%)	Missing n (%)	<2 moderate und keine schwere Exazerbation	≥2 moderate oder ≥1 schwere Exazerbation
CTT116855 (IMPACT) (ITT)						
FF/UMEC/VI	4151	1545 (37)*	2600 (63)*	7 (<1)*	1198 (29)	2953 (71)
UMEC/VI	2070	733 (35)*	1336 (65)*	1 (<1)*	616 (30)	1454 (70)
FF/VI	4134	1463 (35)*	2670 (65)*	1 (<1)*	1242 (30)	2892 (70)
CTT116855 (IMPACT) (ITT-ICS+LABA)						
FF/UMEC/VI	1220	507 (42)*	710 (58)*	3 (<1)*	335 (27)	885 (73)
UMEC/VI	576	239 (41)*	337 (59)*		151 (26)	425 (74)
CTT116855 (IMPACT) (ITT-ICS+LABA-TDI)						
FF/UMEC/VI	467	199 (43)*	265 (57)*	3 (1)*	130 (28)	337 (72)
UMEC/VI	220	89 (40)*	131 (60)*		64 (29)	156 (71)
200812 (ITT)						
FF/UMEC/VI	527	174 (33)*	341 (65)*	12 (2)*	175 (33)	352 (67)
FF/VI + UMEC	528	190 (36)*	322 (61)*	16 (3)*	168 (32)	360 (68)
200812 (ITT-ICS+LABA)						
FF/UMEC/VI	147	53 (36)*	92 (63)*	2 (1)*	57 (39)	90 (61)
FF/VI + UMEC	142	61 (43)*	75 (53)*	6 (4)*	49 (35)	93 (65)
*Eigene Berechnungen Quellen: ³² GSK, 2018: Tabellen 1.53, 1.56; ⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 1.01, 1.02; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 1.10)						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zusammenfassung der Studien

Beide Studien wurden multizentrisch, randomisiert, doppelblind durchgeführt. Die Patienten in den 3 Behandlungsarmen der CTT116855 (IMPACT) und in den beiden Behandlungsarmen der 200812 wurden jeweils parallel behandelt.

Die Einschlusskriterien der beiden Studien in Bezug auf den Schweregrad der COPD Erkrankung stimmen überein. Beide Studien untersuchen eine Population von symptomatischen COPD Patienten die seit mindestens 3 Monaten eine dauerhafte Vorbehandlung ihrer COPD erhalten haben. Folgende Kriterien bezüglich des Schweregrads und der Exazerbationshistorie der eingeschlossenen Patienten müssen erfüllt sein: Eine $FEV_1 < 50\%$ des zu erwartenden Normwerts nach der Anwendung eines Bronchodilatators und eine dokumentierte Vorgeschichte von ≥ 1 moderater oder schwerer COPD-Exazerbation in den letzten 12 Monaten ODER $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ des zu erwartenden Normalwerts nach der Anwendung eines Bronchodilatators und dokumentierte Vorgeschichte von ≥ 2 moderaten Exazerbationen oder dokumentierte Vorgeschichte von ≥ 1 schweren COPD-Exazerbation (mit stationärer Behandlung) in den letzten 12 Monaten. Aufgrund der geforderten Vorgeschichte an Exazerbationen handelt es sich hier überwiegend um Patienten der GOLD Stufe D.

Während die Studie CTT116855 (IMPACT) als primäres Studienziel den Nachweis einer Überlegenheit der festen Dreifachkombination aus FF/UMEC/VI über die beiden Zweifachkombinationen FF/VI und UMEC/VI in Bezug auf die Exazerbationshäufigkeit zeigen sollte, war die Studie 200812 darauf angelegt eine Nicht-Unterlegenheit der festen Dreifachkombination, bestehend aus FF/UMEC/VI, im Vergleich zur offenen Dreifachkombination bestehend aus der Zweifachkombination FF/VI und UMEC in Bezug auf die Lungenfunktion zu zeigen.

Auch die Behandlungsdauer und die Vergleichsarme der Studien unterscheiden sich deutlich. Die Behandlungsdauer war mit 52 Wochen in der CTT116855 (IMPACT) und 24 Wochen in der 200812 sehr unterschiedlich. Während der für diese Nutzenbewertung relevante Vergleich aus der 3-armigen Studie CTT116855 (IMPACT) die fixe Dreifachkombination von FF/UMEC/VI mit der Zweifachkombination UMEC/VI vergleicht, wurden in der zweiarmigen Studie 200812 die beiden Dreifachkombinationen FF/UMEC/VI, eine fixe Dreifachkombination, und die offene Dreifachkombination, bestehend aus einer Kombination von FF/VI und UMEC, miteinander verglichen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 wurden Patienten eingeschlossen, die hinsichtlich demographischer Faktoren und charakteristischer Erkrankungsmerkmale der COPD-Population in Deutschland entsprechen und somit als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext erachtet werden. COPD ist eine Erkrankung, deren Prävalenz mit höherem Alter zunimmt (⁵³Gibson, et al., 2013). Europäische Daten der internationalen BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) (⁵⁴Geldmacher, et al., 2008), mit 9.425 Teilnehmern aus zwölf Ländern, lassen auf eine standardisierte Prävalenz der COPD von 10% bei über 40-Jährigen schließen (⁵⁵Buist, et al., 2007). Die zunehmende COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr begründet die Eingrenzung der eingeschlossenen Studienpopulation auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren.

Der deutsche Teil der BOLD-Studie (⁵⁴Geldmacher, et al., 2008) untersuchte im Raum Hannover 683 Probanden im Alter ≥ 40 Jahren. In dieser repräsentativen Stichprobe betrug der Anteil an COPD-Patienten für alle Schweregrade (I bis IV nach der Definition postbronchodilatatorisches $FEV_1/VC < 0,7$) 13,2%. Die Prävalenz der COPD-Schweregrade nach GOLD-Klassifikation verteilte sich dabei wie folgt: Stadium I: 7,4%, Stadium II: 5,0%, Stadium III oder IV: 0,8%. Die Verteilung der Krankheitsschweregrade in den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 wich bei dem eingeschlossenen Patientengut insofern etwas von dieser Verteilung ab, als es sich bei ihnen wie oben beschrieben überwiegend um Patienten der GOLD Stufe D handelt. Die neue GOLD-Leitlinien berücksichtigen für die Einteilung der COPD-Schweregrade drei zunächst unabhängige Kriterien, woraus sich eine Mehrfelder-Matrix ergibt. Diese basiert auf der Exazerbationshistorie und der Ausprägung der Symptomatik (CAT und/oder mMRC), unter Einbeziehung der Lungenfunktionsdiagnostik (FEV_1 in % vom Soll) als separate Klassifizierung (GOLD-Stadien I-IV). Daraus lässt sich die Risikoabschätzung der Patienten in die Gruppen GOLD A-B-C-D einteilen (¹⁰GOLD, 2018). Diese neue GOLD-Klassifikation löst die frühere Schweregrad-Einteilung (GOLD I-IV) ab, die sich überwiegend an den spirometrischen Befunde (FEV_1) orientierte. Die erste Komponente zur Stadieneinteilung der COPD nach dem neuen GOLD-Strategiepapier ist die Beurteilung der Atemwegsobstruktion. Diese basiert auf dem Lungenfunktionstest, hierbei wurden die Grenzwerte der GOLD I-IV-Einteilung beibehalten. Die zweite Komponente ist eine 4-Felder-Matrix: Auf der Y-Achse wird das individuelle prognostische Risiko des Patienten auf Basis der individuellen Exazerbationshistorie eingeschätzt. Auf der X-Achse wird die Schwere der aktuellen COPD-Symptomatik ermittelt. Die Symptomlast wird mit Hilfe der modifizierten Dyspnoeskala des British Medical Research Council (mMRC) und/oder dem Fragebogen „COPD Assessment Test“ (= CAT) erhoben.

Die COPD-Prävalenz lag in der BOLD-Studie (⁵⁴Geldmacher, et al., 2008) insgesamt bei Männern deutlich höher als bei Frauen (Männer: 18,1%; Frauen: 9,3%). Demnach entspricht die Geschlechterverteilung in den beiden eingeschlossenen Studien mit jeweils ca. 2/3 männlichen Patienten diesen Ergebnissen. Der Anteil an aktiven Rauchern betrug in den hier untersuchten Studien ca. 30% und ist mit der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (ca. 20% Raucher) vergleichbar. Bei Nichtrauchern lag die COPD-Prävalenz bei ca. 8-9%, hierbei handelte es sich zum großen Teil um ältere Studienteilnehmer, die klinisch keine Symptome

einer COPD aufwiesen, jedoch anhand der Spirometrie-Daten formal als GOLD Stadium I zu klassifizieren waren (⁵⁴Geldmacher, et al., 2008). Die COPD-Prävalenz von Patienten mit Schweregrad >2, die nie geraucht haben, ist jedoch deutlich niedriger (⁵⁶Lamprecht, et al., 2011) und somit, wie in den eingeschlossenen Studien, vernachlässigbar.

Die Einschlusskriterien der Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 stimmen mit den Diagnosekriterien der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für COPD (⁵⁷BÄK, et al., 2012) überein, ebenso wie die durchgeführten Analysen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapien. Zudem wurden in den hier untersuchten Studien alle Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen gemäß der in Deutschland für diese Indikation zugelassenen Dosierungen eingesetzt. Die Interventionen, die in den eingeschlossenen Studien stattfanden, entsprechen demzufolge den im Versorgungsalltag üblichen Therapien bei COPD.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird für die Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 jeweils eine Subpopulation herangezogen, die mit den geforderten Komponenten (LABA und ICS) vorbehandelt wurde. Dieses Patientenkollektiv erfüllt sowohl die Kriterien hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebietes, als auch hinsichtlich der ZVT und wird innerhalb des Dossiers als „ITT-ICS+LABA-Population“ bezeichnet. GSK geht davon aus, mit der Fokussierung auf Patienten, die mit einer ICS+LABA-Vortherapie nicht optimal behandelt waren, sowohl die im Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulationen darzustellen als auch den ZVT-Vorgaben des G-BA aus dem letzten Änderungsschreiben („eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“) (⁷G-BA, 2017) entsprechen.

Da sowohl die Interventionen als auch die Populationen in den hier untersuchten Studien weitgehend den deutschen Versorgungsalltag widerspiegeln, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien wurden multizentrisch, randomisiert, doppelblind durchgeführt. Die Patienten in den 3 Behandlungsarmen der CTT116855 (IMPACT) und in den beiden Behandlungsarmen der 200812 wurden jeweils parallel behandelt. Das Studiendesign erfüllt damit alle Voraussetzungen für ein niedriges Verzerrungspotential.

Abgesehen von der, durch das zugelassene Anwendungsgebiet und die Kriterien ZVT bedingte deutliche Reduktion der für die Nutzenbewertung herangezogenen Patientenpopulation, wurde das ITT-Prinzip bei allen im Rahmen der Studien für die ITT-Population durchgeführten und den in diesem Dossier für die relevante Subpopulation ITT-ICS+LABA dargestellten Auswertungen befolgt. Da es sich bei den für diese Nutzenbewertung herangezogenen ITT-ICS+LABA-Subpopulationen um post-hoc definierte Populationen handelt, konnte keine prospektive stratifizierte Randomisierung für diese Subpopulation vorgenommen werden. Wir gehen davon aus, dass das Randomisierungsprinzip in dieser Subpopulation adäquat umgesetzt wurde und die beiden Behandlungsarme vergleichbar hinsichtlich aller Baseline-Charakteristika sind.

Darüber hinaus gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	COPD Exazerbationen	TDI Responder	PGR	EQ-5D VAS
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja
200812	ja	ja	ja	nein	nein
PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity					

Studie	SGRQ Responder	CAT Responder	UEs	SUEs	Studienabbruch wegen UE	UEs von besonderem Interesse
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
200812	ja	nein	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt: Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die während der Behandlung mit der Studienmedikation, zwischen Start der Studienmedikation und dem Ende der Nachbeobachtungsphase (7 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) auftraten.

Der Endpunkt Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache wurde für die Studie 200812 nicht ausgewertet.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität, Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache, ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit einem Todesfall jeglicher Ursache während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	16 (1,31)	16 (2,78)
Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles jeglicher Ursache (%) [1]	1,402	3,027
95% Konfidenzintervall	(0,861; 2,279)	(1,863; 4,899)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
n [2]	1220	576
Hazard Ratio	0,43	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 0,85)	
p-Wert	0,016	
statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter und Geschlecht [1] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles jeglicher Ursache [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten im Cox Proportional Hazards Model	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 3.095)		

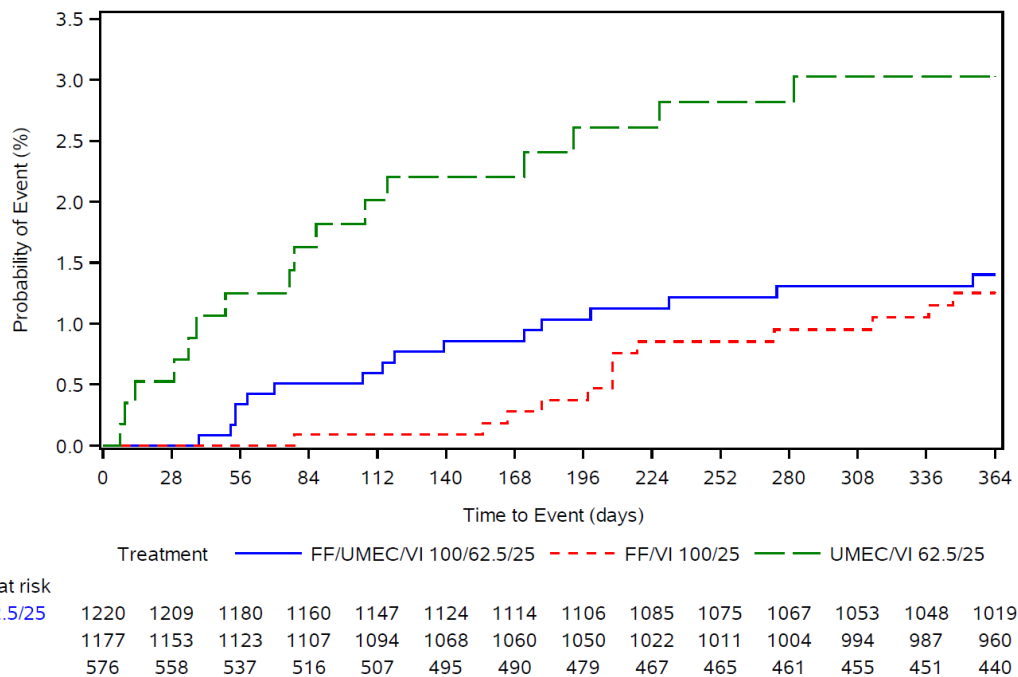


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – ITT-ICS+LABA-Population – CTT116855(IMPACT) (⁵¹GSK, 2017: Figure 3.6)

Der Kaplan-Meier-Plot enthält auch den für die Nutzenbewertung nicht herangezogenen Studienarm FF/VI.

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für einen Todesfall jeglicher Ursache für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Die Studie zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Reduktion betrug 57% für den Endpunkt „Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache“. Die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalls innerhalb von 52 Wochen wurde von 3,0% (unter UMEC/VI) auf 1,4% (unter FF/UMEC/VI) erheblich reduziert.

Alle Todesfälle wurden von einem unabhängigen „Clinical Endpoint Committee“ verblindet adjudiziert. Dabei wurde der primäre Todesgrund bestimmt, sowie eine Kategorisierung der Todesgründe vorgenommen. Die wesentlichen Ergebnisse dieses Adjudizierungsprozesses sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Die gesamten Ergebnisse finden sich in dem als Quelle angegebenen Dokument.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für adjudizierte Todesgründe der Todesfälle jeglicher Ursache

Studie	Ergebnisse für adjudizierte Todesgründe	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population ITT=ICS+LABA	
	Personenjahre unter Risiko	
	1133,4	499,8
Alle Todesfälle		
	n [1]	
	16	16
	Inzidenz (pro 1000 Personenjahre)	
	14,1	32,0
	Inzidenzrate	0,4410
	95% Konfidenzintervall	(0,2205; 0,8818)
Primärer Todesgrund: Kardiovaskuläre Erkrankung		
	n [1]	
	3	6
	Inzidenz (pro 1000 Personenjahre)	
	2,6	12,0
	Inzidenzrate	0,2205
	95% Konfidenzintervall	(0,0551; 0,8816)
Primärer Todesgrund: Atemwegserkrankung		
	n [1]	
	5	3
	Inzidenz (pro 1000 Personenjahre)	
	4,4	6,0
	Inzidenzrate	0,7350
	95% Konfidenzintervall	(0,1756; 3,0754)
Todesfälle mit COPD assoziiert		
	n [1]	
	7	5
	Inzidenz (pro 1000 Personenjahre)	
	6,2	10,0
	Inzidenzrate	0,6174
	95% Konfidenzintervall	(0,1959; 1,9452)

Statistische Methodik [1] Anzahl Patienten
Eigene Berechnungen nach Rothman (⁵⁸ Rothman, et al., 2008)
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 102.022)

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

Der Endpunkt Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) ausgewertet, daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.1.2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität, operationalisiert als tödliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) das während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten ist, wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Ein tödliches SUE wurde als während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten gewertet, wenn der Beginn des Ereignisses im Zeitraum zwischen dem Start der Studienmedikation und dem Ende der Studienmedikation + 1 Tag stattgefunden hat.
200812	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität, operationalisiert als tödliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) das während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten ist, wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Ein tödliches SUE wurde als während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten gewertet, wenn der Beginn des Ereignisses im Zeitraum zwischen dem Start der Studienmedikation und dem Ende der Studienmedikation + 1 Tag stattgefunden hat.

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT–ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Patienten mit einem tödlichen SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	21 (1,7)	16 (2,8)
Odds Ratio	0,61	
95% Konfidenzintervall	(0,30; 1,27)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,06	
95% Konfidenzintervall	(-2,58; 0,47)	
Relatives Risiko	0,62	
95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,18)	
p-Wert*	0,155	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.074, 5.073)		

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT–ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Patienten mit einem tödlichen SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,7)	0
Aufgrund der geringen Fallzahl wurden keine Berechnungen durchgeführt. Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.2, 3.3, 3.4)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit einem tödlichen UE während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

In der Studie 200812 ist im Behandlungsarm FF/UMEC/VI ein tödliches UE aufgetreten. In dem Behandlungsarm FF/VI + UMEC sind keine tödlichen UEs aufgetreten.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.2 Endpunkte zu COPD Exazerbationen – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation wurde für folgende Kategorien der COPD Exazerbationen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Schwere oder moderate COPD Exazerbation

200812	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation wurde für folgende Kategorie der COPD Exazerbationen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere oder moderate COPD Exazerbation
---------------	---

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für COPD Exazerbation die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Moderate COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	423 (35)	226 (39)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	36,8	42,8
95% Konfidenzintervall	(34,0; 39,7)	(38,7; 47,3)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Hazard Ratio		
n [2]	1217	576
Hazard Ratio	0,79	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 0,93)	
p-Wert	0,005	
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	108 (9)	71 (12)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	9,3	13,8
95% Konfidenzintervall	(7,7; 11,1)	(11,1; 17,1)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Hazard Ratio		
n [2]	1217	576
Hazard Ratio	0,64	

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
95% Konfidenzintervall	(0,47; 0,86)	
p-Wert	0,003	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	486 (40)	261 (45)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	41,7	48,5
95% Konfidenzintervall	(38,9; 44,6)	(44,3; 52,8)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Hazard Ratio		
n [2]	1217	576
Hazard Ratio	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,67; 0,90)	
p-Wert	0,001	
statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten im Cox Proportional Hazards Model	
Quelle: (51GSK, 2017: Tabellen 3.027, 3.028, 3.025)		

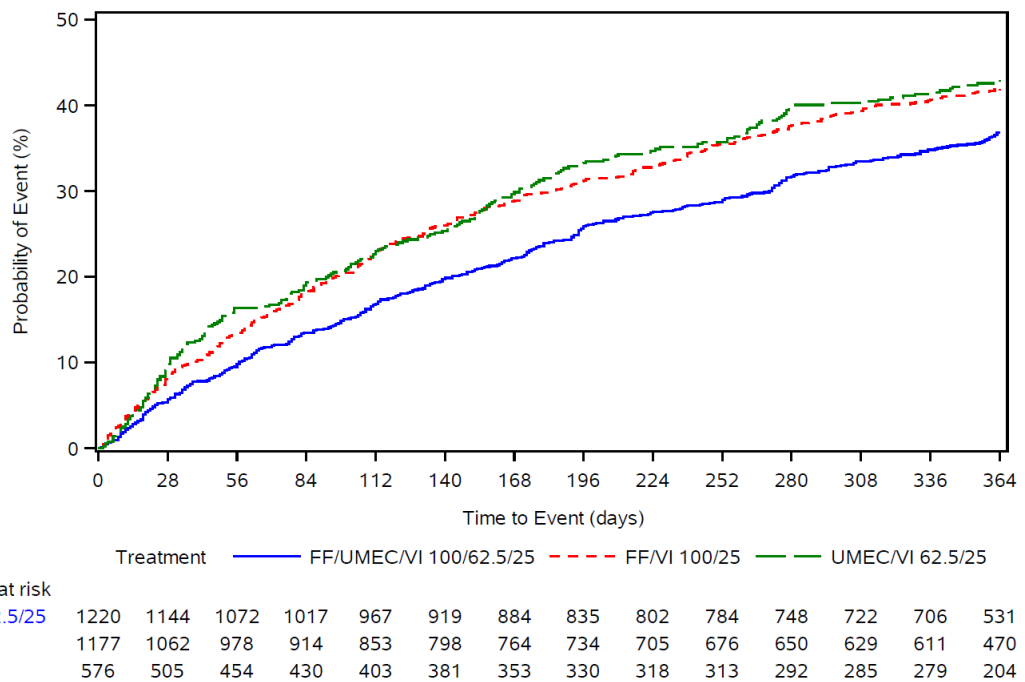


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation – ITT-ICS+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵¹GSK, 2017: Figure 3.3)

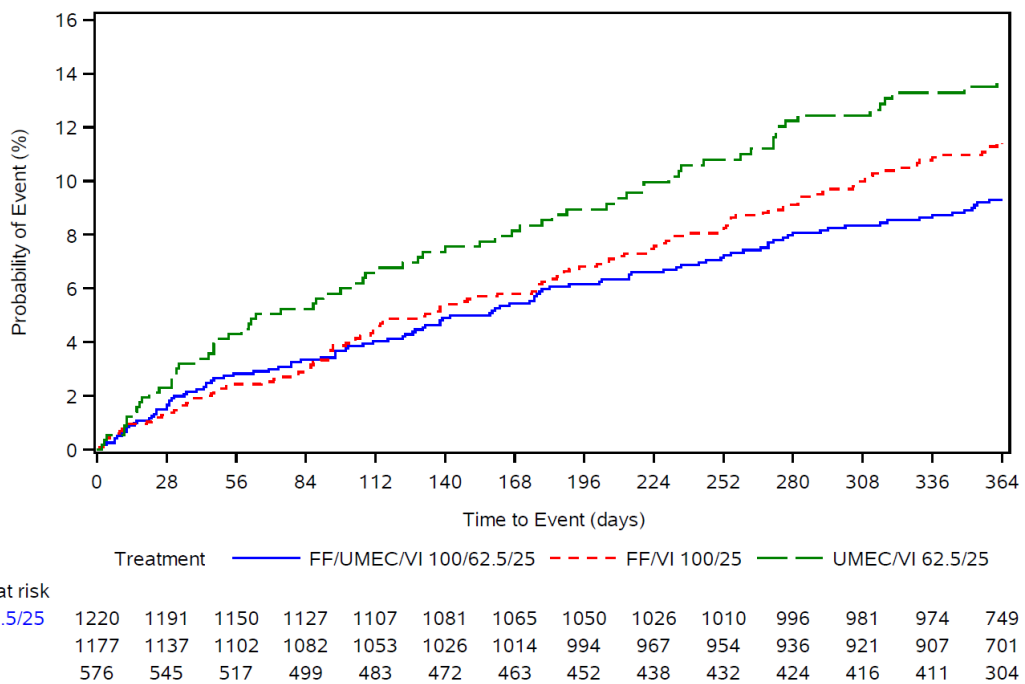


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation – ITT-ICS+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵¹GSK, 2017: Figure 3.4)

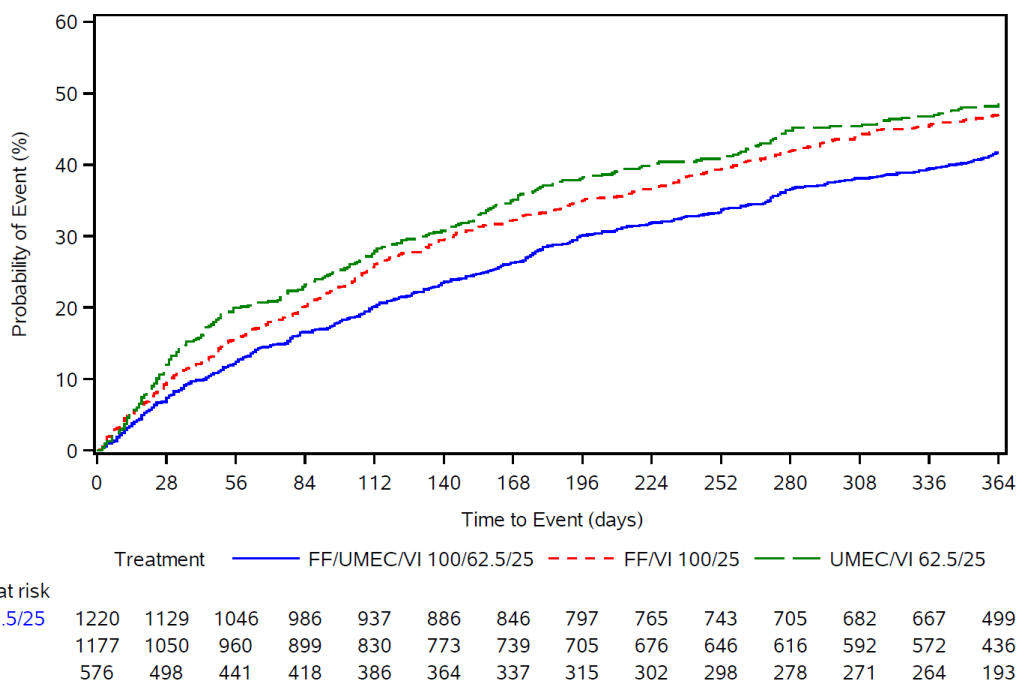


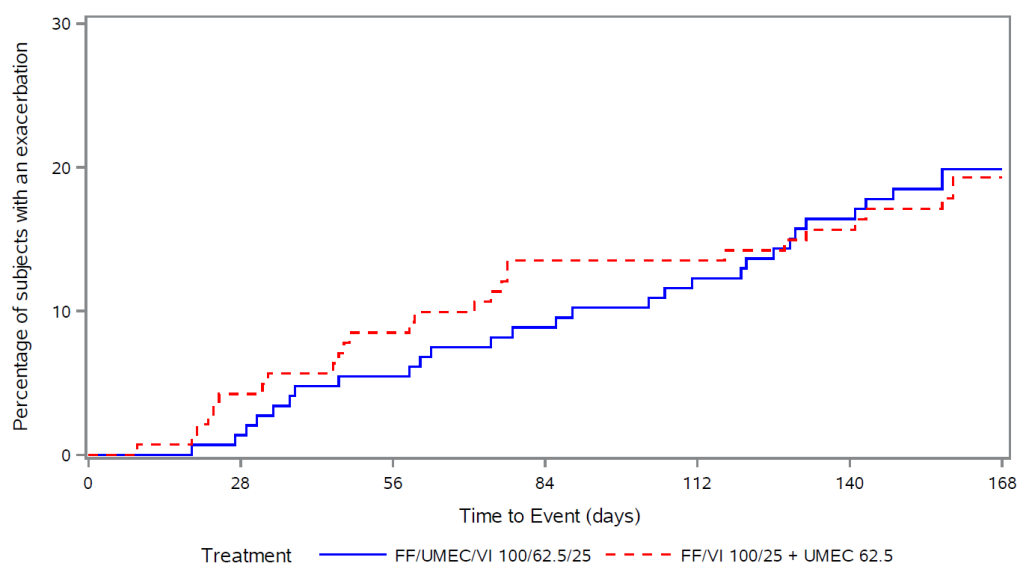
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation – ITT-ICS+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵¹GSK, 2017: Figure 3.1)

Die Kaplan-Meier-Plots für die Studie CTT116855 (IMPACT) enthalten auch den für die Nutzenbewertung nicht herangezogenen Studienarm FF/VI.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (20)	27 (19)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	19,7	19,0
95% Konfidenzintervall	(13,3; 26,1)	(12,5; 25,5)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – 24 Wochen	
	Hazard Ratio	1,03
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 1,79)
	p-Wert	0,918
statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabelle 2.2)		



Number of subjects at risk		0	28	56	84	112	140	168
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	147	145	139	133	128	121	85	
FF/VI 100/25 + UMEC 62.5	142	136	128	121	120	116	79	

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation – ITT-ICS+LABA-Population – 200812 (⁵²GSK, 2017: Figure 2.1)

Moderate COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine moderate COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI.

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI.

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine moderate oder schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt eine geringfügig höhere Wahrscheinlichkeit einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

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

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation und Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation wurden nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) erhoben, daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse für diese Endpunkte nicht möglich.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation wurde ebenfalls keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt: COPD Exazerbationen (Anteil) – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von COPD Exazerbationen (Anteil)

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Anteil) wurde als Anteil mit folgender Einteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Schwere oder moderate COPD Exazerbation
200812	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Anteil) wurde als Anteil mit folgender Einteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Schwere oder moderate COPD Exazerbation

Im Hinblick auf die Hospitalisierungen werden, wie vom G-BA angeregt, die schweren COPD Exazerbationen am Ende dieses Abschnitts, für den deutschen Versorgungskontext in einer separaten Auswertung zusätzlich für die Subpopulation der deutschen Patienten dargestellt.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbationen (Anteil) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Anteil) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für COPD Exazerbation die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Moderate COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	423 (35)	226 (39)
Absolute Risikoreduktion (%)	-4,56	
95% Konfidenzintervall	(-9,36; 0,24)	
Relatives Risiko	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,00)	
p-Wert [2]	0,066	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [1]	1220	576
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	423 (35)	226 (39)
Odds Ratio	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,02)	
p-Wert	0,073	
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	108 (9)	71 (12)
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,47	
95% Konfidenzintervall	(-6,60; -0,35)	
Relatives Risiko	0,72	
95% Konfidenzintervall	(0,54; 0,95)	
p-Wert [2]	0,028	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
n [1]	1220	576
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	108 (9)	71 (12)
Odds Ratio	0,67	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 0,92)	
p-Wert	0,014	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	486 (40)	261 (45)
Absolute Risikoreduktion (%)	-5,48	
95% Konfidenzintervall	(-10,38; -0,57)	
Relatives Risiko	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,79; 0,98)	
p-Wert [2]	0,031	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [1]	1220	576
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	486 (40)	261 (45)
Odds Ratio	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 0,98)	
p-Wert	0,031	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus und geographische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (¹GSK, 2017: Tabellen 3.043, 3.056, 3.057, 3.030, 3.031)		

Tabelle 4-37: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Moderate COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	28 (19)	25 (18)
Absolute Risikoreduktion (%)	1,44	
95% Konfidenzintervall	(-7,48; 10,36)	
Relatives Risiko	1,08	
95% Konfidenzintervall	(0,66; 1,76)	
p-Wert [2]	0,764	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [1]	147	142
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	28 (19)	25 (18)
Odds Ratio	1,14	
95% Konfidenzintervall	(0,62; 2,10)	
p-Wert	0,664	
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (<1)	2 (1)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,73	
95% Konfidenzintervall	(-3,08; 1,62)	
Relatives Risiko	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 5,27)	
p-Wert [2]	0,617	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
n [1]	147	142
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (<1)	2 (1)
Odds Ratio	0,45	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 5,14)	
p-Wert	NBB	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (20)	27 (19)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,71	
95% Konfidenzintervall	(-8,40; 9,83)	
Relatives Risiko	1,04	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,66)	
p-Wert [2]	0,883	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [1]	147	142
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (20)	27 (19)
Odds Ratio	1,08	
95% Konfidenzintervall	(0,60; 1,96)	
p-Wert	0,797	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe und geographische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 2.15, 2.14, 2.25, 2.26, 2.3, 2.4)		

Moderate COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt ein geringfügig höherer Anteil an Personen mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbationen während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Beide Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC.

Schwere COPD Exazerbationen

In beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 liegt jeweils ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt ein geringfügig höherer Anteil an Personen mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbationen während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

Wie vom G-BA angeregt, werden im Folgenden die schweren COPD Exazerbationen für den deutschen Versorgungskontext in einer separaten Auswertung für die Subpopulation der deutschen Patienten dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT–ICS+LABA - Deutschland	
N	51	27
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (2)	1 (4)
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,74	
95% Konfidenzintervall	(-9,82; 6,33)	
Relatives Risiko	0,53	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 8,14)	
p-Wert [2]	>0,999	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [1]	51	27
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (2)	1 (4)
Odds Ratio	0,46	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 7,85)	
p-Wert	0,592	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 3.069, 3.070)		

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA - Deutschland	
N	8	7
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (s ² GSK, 2017: Tabellen 2.36, 2.37)		

Die in den beiden Studien beobachtete geringe Anzahl schwerer COPD Exazerbationen die zur Hospitalisierung führten, lässt für die kleine Subpopulation der deutschen Patienten keine valide Schlussfolgerung zu.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt: COPD Exazerbationen (Jahresrate) – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von COPD Exazerbationen (Jahresrate)

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Moderate oder schwere COPD Exazerbationen
200812	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

Im Hinblick auf die Hospitalisierungen werden, wie vom G-BA angeregt, die schweren COPD Exazerbationen am Ende dieses Abschnitts, für den deutschen Versorgungskontext in einer separaten Auswertung zusätzlich für die Subpopulation der deutschen Patienten dargestellt.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbationen (Jahresrate) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Jahresrate) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für COPD Exazerbation die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population	
	ITT-ICS+LABA	
	N	
	1220	576

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Moderate COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	423 (35)	226 (39)
Anzahl der Ereignisse, n	671	367
n [1]	1217	576
Exazerbation Jahresrate	0,57	0,74
Rate Ratio	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,66; 0,92)	
p-Wert	0,003	
Schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	108 (9)	71 (12)
Anzahl der Ereignisse, n	141	83
n [1]	1217	576
Exazerbation Jahresrate	0,11	0,16
Rate Ratio	0,67	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 0,94)	
p-Wert	0,019	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	486 (40)	261 (45)
Anzahl der Ereignisse, n	812	450
n [1]	1217	576
Exazerbation Jahresrate	0,71	0,93
Rate Ratio	0,76	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 0,89)	
p-Wert	<0,001	

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM	
Quelle: ⁽⁵⁾ GSK, 2017: Tabellen 3.071, 3.072, 3.073, 3.001, 3.002)		

Tabelle 4-43: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Moderate COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	28 (19)	25 (18)
Anzahl der Ereignisse, n	29	31
n [1]	145	136
Exazerbation Jahresrate	0,39	0,44
Rate Ratio	0,89	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,48)	
p-Wert	NBB	
Schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (<1)	2 (1)
Anzahl der Ereignisse, n	1	2
n [1]	145	136
Exazerbation Jahresrate	0,00	0,00
Rate Ratio	0,31	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 3,76)	
p-Wert	0,357	

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (20)	27 (19)
Anzahl der Ereignisse, n	30	33
n [1]	145	136
Exazerbation Jahresrate	0,40	0,47
Rate Ratio	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,40)	
p-Wert	0,529	
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM	
NBB=nicht berechenbar Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 2.38, 2.39, 2.40, 2.1)		

Moderate COPD Exazerbationen

In beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 liegt eine niedrigere Jahresrate für moderate COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Jahresrate für schwere COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 beträgt die berechnete Jahresrate für schwere COPD Exazerbationen in beiden Behandlungsarmen null.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI.

Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 liegt eine niedrigere Jahresrate für moderate oder schwere COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

Wie vom G-BA angeregt, werden im Folgenden die schweren COPD Exazerbationen für den deutschen Versorgungskontext in einer separaten Auswertung für die Subpopulation der deutschen Patienten dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA - Deutschland	
N	51	27
Schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (2)	1 (4)
Anzahl der Ereignisse, n	1	1
n [1]	49	27
Exazerbation Jahresrate	0,02	0,04
Rate Ratio	0,45	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 7,57)	
p-Wert	0,577	
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM	
Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 3.023, 3.094)		

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 24 Wochen	
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
200812		
	ITT-ICS+LABA - Deutschland	
Population		
N	8	7
Schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabelle2.4)		

Die in den beiden Studien beobachtete geringe Anzahl schwerer COPD Exazerbationen die zur Hospitalisierung führten, lässt für die kleine Subpopulation der deutschen Patienten keine valide Schlussfolgerung zu.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt: TDI Responder – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von TDI Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI-SAC (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4, 28 und 52 vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie zu V2 durchgeführt (bei Randomisierung). Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierzu wurden verschiedene Definitionen für Responder verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition 2: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. <p>Als Sensitivitätsanalysen wurden weitere Auswertungen des TDI-SAC mit folgenden Responderkriterien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition 1: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert (MCID des klassischen TDI, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. • Definition 3: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC -0,5, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. • Definition 4: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC +0,5, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. <p>Für den Endpunkt TDI Responder wurde eine Subpopulation der ITT-ICS+LABA, die mit ITT-ICS+LABA-TDI bezeichnet wird, ausgewertet. Diese enthält alle Patienten der Studienzentren aus Ländern für die eine Übersetzung des BDI/TDI Fragebogens vorlag, und für die deshalb eine Erhebung des BDI/TDI gemäß Studienprotokoll geplant war.</p>
200812	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI-SAC (Transition Dyspnea Index) bei V4 (Woche 12) und V5 (Woche 24) vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie zu V2 durchgeführt (bei Randomisierung). Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierzu wurden verschiedene Definitionen für Responder verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition 2: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. <p>Als Sensitivitätsanalysen wurden weitere Auswertungen des TDI-SAC mit folgenden Responderkriterien durchgeführt:</p>

- Definition 1: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert (MCID des klassischen TDI, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft.
- Definition 3: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC -0,5, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft.
- Definition 4: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC +0,5, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft.

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA-TDI bzw. ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für TDI Responder (Definition 2) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für TDI Responder (Definition 2) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA - TDI	
N	467	220
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	144 (31)	52 (24)
Absolute Risikoreduktion (%)	-7,20	
95% Konfidenzintervall	(-14,20; -0,19)	
Relatives Risiko	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,01)	
p-Wert [2]	0,057	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [3]	456	215
Odds Ratio	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,47; 0,99)	
p-Wert	0,047	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, BDI Focal Score (Baselinewert) und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite, sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 (neu validierter MCID des TDI-SAC)</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 3.117, 3.118)		

Tabelle 4-49: Ergebnisse für TDI Responder (Definition 2) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für TDI Responder (Definition 2) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	87 (59)	85 (60)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,68	
95% Konfidenzintervall	(-10,64; 11,99)	
Relatives Risiko	1,01	
95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,22)	
p-Wert [2]	>0,999	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [3]	147	141
Odds Ratio	1,04	
95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,72)	
p-Wert	0,446	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, geographische Region, Visite, BDI Focal Score (Baselinewert) und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite, sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 (neu validierter MCID des TDI-SAC)</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
Quelle: (² GSK, 2017: Tabellen 2.61, 2.62)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 2) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt ein leicht geringerer Anteil an TDI Respondern (Definition 2) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Beide Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI. bzw. FF/VI + UMEC.

Sensitivitätsanalysen:

Tabelle 4-50: Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA – TDI	
N	467	220
TDI Responder – Definition 1		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	176 (38)	72 (33)
Absolute Risikoreduktion (%)	-4,96	
95% Konfidenzintervall	(-12,56; 2,64)	
Relatives Risiko	0,87	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,08)	
p-Wert [4]	0,233	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [5]	456	215
Odds Ratio	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,12)	
p-Wert	0,189	
TDI Responder – Definition 3		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	164 (35)	60 (27)
Absolute Risikoreduktion (%)	-7,85	
95% Konfidenzintervall	(-15,15; -0,54)	
Relatives Risiko	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,61; 1,00)	
p-Wert [4]	0,045	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [5]	456	215
Odds Ratio	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 0,98)	
p-Wert	0,037	

Studie	Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
TDI Responder – Definition 4		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [3], n (%)	128 (27)	50 (23)
Absolute Risikoreduktion (%)	-4,68	
95% Konfidenzintervall	(-11,54; 2,18)	
Relatives Risiko	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,10)	
p-Wert [4]	0,225	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [5]	456	215
Odds Ratio	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,12)	
p-Wert	0,175	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, BDI Focal Score (Baselinewert) und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite, sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 (MCID des klassischen TDI)</p> <p>[2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 (neu validierter MCID des TDI-SAC – 0,5)</p> <p>[3] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5 (neu validierter MCID des TDI-SAC + 0,5)</p> <p>[4] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[5] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
Quelle: (5) GSK, 2017: Tabellen 3.115, 3.116, 3.119, 3.120, 3.121, 3.122)		

Tabelle 4-51: Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142

Studie	Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
TDI Responder – Definition 1		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	97 (66)	101 (71)
Absolute Risikoreduktion (%)	5,14	
95% Konfidenzintervall	(-5,55; 15,83)	
Relatives Risiko	1,08	
95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,26)	
p-Wert [4]	0,377	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [5]	147	141
Odds Ratio	1,31	
95% Konfidenzintervall	(0,75; 2,29)	
p-Wert	0,168	
TDI Responder – Definition 3		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	92 (63)	93 (65)
Absolute Risikoreduktion (%)	2,91	
95% Konfidenzintervall	(-8,15; 13,97)	
Relatives Risiko	1,05	
95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,24)	
p-Wert [4]	0,626	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [5]	147	141
Odds Ratio	1,16	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 1,97)	
p-Wert	0,292	
TDI Responder – Definition 4		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [3], n (%)	81 (55)	76 (54)
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,58	

Studie	Ergebnisse für TDI Responder (Definitionen 1, 3, 4) – 24 Wochen		
200812		FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	95% Konfidenzintervall	(-13,07; 9,91)	
	Relatives Risiko	0,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,20)	
	p-Wert [4]	0,814	
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
	n [5]	147	141
	Odds Ratio	0,92	
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,51)	
	p-Wert	0,370	
	statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, geographische Region, Visite, BDI Focal Score (Baselinewert) und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite, sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 (MCID des klassischen TDI)</p> <p>[2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 (neu validierter MCID des TDI-SAC – 0,5)</p> <p>[3] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5 (neu validierter MCID des TDI-SAC + 0,5)</p> <p>[4] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[5] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
	Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 2.59, 2.60, 2.63, 2.64, 2.65, 2.66)		

TDI Responder – Definition 1

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 1) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt ein geringerer Anteil an TDI Respondern (Definition 1) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC.

TDI Responder – Definition 3

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 3) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt ein geringerer Anteil an TDI Respondern (Definition 3) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

TDI Responder – Definition 4

In beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 liegt jeweils ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 4) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>In der Studie wurde das PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) als Wirksamkeitsendpunkt zu Woche 4, 16, 28, 40 und 52, also bei allen Visiten nach der Randomisierung, vor Durchführung der Spirometrie erhoben.</p> <p>Die Baseline-Erhebung wurde zu V2 (bei Randomisierung) durchgeführt. Das PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) stellt den subjektiven Eindruck des Patienten zur Verbesserung oder Verschlechterung seines Gesundheitszustands im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn dar. Die Änderungen werden auf einer 7-Punkte-Skala von eins (sehr viel besser) über vier (unverändert) bis sieben (sehr viel schlechter) dokumentiert.</p>

Der Endpunkt PGR wurde für die Studie 200812 nicht erhoben.

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse des Endpunktes PGR erfolgte für die ITT-ICS+LABA-Population und berücksichtigte insgesamt 1437 von 1796 Patienten, damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK darüber hinaus keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes PGR wird aufgrund der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips daher ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für PGR – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	ITT-ICS+LABA	
Population		
N	1220	576
Baseline (Subject Global Rating of COPD Severity)		
n	1197	565
Mild, n (%)	139 (12)	73 (13)
Moderat, n (%)	713 (60)	331 (59)
Schwer, n (%)	315 (26)	146 (26)
Sehr schwer, n (%)	30 (3)	15 (3)
Woche 52 (Subject Global Rating of Change in COPD severity)		
n [1]	1003	434
Sehr viel besser, n (%)	175 (17)	68 (16)
Besser, n (%)	347 (35)	142 (33)
Etwas besser, n (%)	276 (28)	123 (28)
Keine Änderung, n (%)	139 (14)	76 (18)
Etwas schlechter, n (%)	49 (5)	18 (4)
Schlechter, n (%)	14 (1)	6 (1)
Sehr viel schlechter, n (%)	3 (<1)	1 (<1)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI		
Odds Ratio	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,04)	
p-Wert	0,124	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus und geographische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	

Studie	Ergebnisse für PGR – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Quelle: ⁽⁵⁾ GSK, 2017: Tabellen 3.191, 3.192)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine numerische Verbesserung des PGR unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

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

Der Endpunkt PGR wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) erhoben, daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt: SGRQ Responder – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von SGRQ Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden. Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline sowie in den Wochen 4, 28 und 52 jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.

	<p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse für V7 (Woche 52) im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Gesamtscore von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten (auch solche mit fehlenden Werten) wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
200812	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline (V2), V4 (Woche 12) und V5 (Woche 24) jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse für V5 (Woche 24) im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Gesamtscore von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der

Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für SGRQ Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	585 (48)	227 (39)
Absolute Risikoreduktion (%)	-8,54	
95% Konfidenzintervall	(-13,42; -3,66)	
Relatives Risiko	0,82	
95% Konfidenzintervall	(0,73; 0,92)	
p-Wert [2]	<0,001	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [3]	1211	573
Odds Ratio	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 0,87)	
p-Wert	<0,001	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscores ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert [2] p-Wert: Fisher's Exact Test [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 3.151, 3.152)		

Tabelle 4-58: Ergebnisse für SGRQ Responder bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	81 (55)	80 (56)
Absolute Risikoreduktion (%)	1,24	
95% Konfidenzintervall	(-10,22; 12,69)	
Relatives Risiko	1,02	
95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,26)	
p-Wert [2]	0,906	
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [3]	147	141
Odds Ratio	1,22	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 2,01)	
p-Wert	0,219	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscores ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 2.87, 2.88)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an SGRQ Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt ein geringfügig

niedrigerer Anteil an SGRQ Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI. Die Studie 200812 zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: CAT Responder – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von CAT Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein vom Patienten ausgefülltes Instrument zur Messung des allgemeinen COPD-bezogenen Gesundheitszustands. Das Instrument besteht aus acht Items, von denen jedes als eine semantische Skala mit 6 Punkten dargestellt wird. Der CAT Score wird berechnet, indem die vorhandenen Scores der acht Items aufsummiert werden. Fehlende Werte auf einem Item werden mit dem Durchschnittswert der Items ohne fehlende Werte ersetzt.</p> <p>Der COPD-bezogene Gesundheitszustand wurde mit dem CAT beim Screening, der Randomisierung, sowie in den Wochen 4, 28 und 52 jeweils vor der Spirometrie-Messung erhoben.</p> <p>CAT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem CAT Score von 2 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten (auch solche bei denen keine Werte vorlagen) wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>

Der Endpunkt CAT Responder wurde für die Studie 200812 nicht erhoben.

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CAT Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des Endpunktes CAT Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für CAT Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	544 (45)	230 (40)
Absolute Risikoreduktion (%)	-4,66	
95% Konfidenzintervall	(–9,54; 0,22)	
Relatives Risiko	0,90	
95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,01)	
p-Wert [2]	0,066	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [3]	1201	569
Odds Ratio	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 1,02)	
p-Wert	0,078	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert, sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einer Reduktion des CAT Gesamtscores ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
Quelle: (©1GSK, 2017: Tabellen 3.168, 3.169)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an CAT Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

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

Der Endpunkt CAT Responder wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) erhoben, daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Der EQ-5D-5L ist ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um ein fünfstufiges, fünfdimensionales, standardisiertes Fragebogeninstrument.</p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D Visual Analog Scale (VAS) erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.</p> <p>Der EQ-5D VAS Fragebogen wurde zu V2 (Randomisierung) sowie in Wochen 28 (V5) und 52 (V7) erhoben.</p>

Der Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS wurde für die Studie 200812 nicht erhoben.

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse des Endpunktes Gesundheitszustand EQ-5D VAS erfolgte für die ITT-ICS+LABA-Population und berücksichtigte insgesamt 1527 von 1796 Patienten, damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK darüber hinaus keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Gesundheitszustand EQ-5D VAS wird aufgrund der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips daher ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	
	1220	576
	Baseline	
	n [1]	568
	Mittelwert	67,5
	SD	15,70
	Median	70,0
	Min-Max	15-100
	Woche 52	
	n [1]	432
	Mittelwert	73,9
	SD	16,25
	Median	78,5
	Min-Max	30-100
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Woche 52	
	n [2]	432
	LS-Mittelwert (SE)	73,3 (0,67)
	Differenz (SE) [3]	0,0 (0,81)
	95% Konfidenzintervall	(-1,6; 1,5)
	p-Wert	0,960
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Baseline, Visite und den Interaktionstermen für Baseline und Visite, sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min-Max=Minimum-Maximum Quelle: (51)GSK, 2017: Tabellen 3.183, 3.184)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt für den Gesundheitszustand EQ-5D VAS unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI kein Unterschied vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

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

Der Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS wurde nur für die Studie CTT116855 (IMPACT) erhoben, daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.8 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT

4.3.1.3.1.8.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn (V1) bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
200812	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob</p>

sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen.

Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn (V1) bis zum Follow-Up Kontakt.

Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.

Unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden.

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI	
	Population		
	ITT-ICS+LABA		
	N	1220	576
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	799 (65,5)	378 (65,6)
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
	Odds Ratio	0,99	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,22)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,13	
	95% Konfidenzintervall	(-4,84; 4,57)	
	Relatives Risiko	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,93; 1,07)	
	p-Wert	>0,999	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (GSK, 2017: Tabelle5.003, 5.002)			

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Population	
	ITT-ICS+LABA	
	N	147
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während	63 (42,9)	55 (38,7)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	1,19
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,90)
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,12
	95% Konfidenzintervall	(-7,20; 15,45)
	Relatives Risiko	1,11
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,46)
	p-Wert	0,476
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.2, 3.3)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein minimal geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 liegt ein höherer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext

übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.8.2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten, die eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn/Randomisierung bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (nicht tödlich) die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>

Studie	Operationalisierung
200812	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten, die eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn/Randomisierung bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (nicht tödlich) die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden.</p>

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der

Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	207 (17,0)	102 (17,7)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,95	
95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,23)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,74	
95% Konfidenzintervall	(-4,5; 3,02)	
Relatives Risiko	0,96	
95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,19)	
p-Wert	0,688	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.046, 5.045)		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 24 Wochen	
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
200812		
	ITT-ICS+LABA	
	N	147
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	5 (3,4)
		142
		6 (4,2)
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	0,80
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 2,68)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,82
	95% Konfidenzintervall	(-5,24; 3,60)
	Relatives Risiko	0,80
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 2,58)
	p-Wert	0,714
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (52)GSK, 2017: Tabellen 3.2, 3.3, 3.4)		

In beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 liegt jeweils ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC vor.

Beide Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.8.3 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Die Auswertung und die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) ohne Exazerbationen unterschied sich von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.2) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (nicht tödlich) die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
200812	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) ohne Exazerbationen unterschied sich von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.2) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (nicht tödlich) die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden.</p>

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population ITT-ICS+LABA	
	N	
	1220	576
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	
	145 (11,9)	51 (8,9)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52	
	Odds Ratio	1,39
	95% Konfidenzintervall	(0,99; 1,94)
	Absolute Risikoreduktion (%)	3,03
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 5,98)
	Relatives Risiko	1,34
	95% Konfidenzintervall	(0,99; 1,82)
	p-Wert	0,062
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.061, 5.060)		

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Population	
	ITT-ICS+LABA	
	N	147
	142	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	5 (3,4)
	4 (2,8)	
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	1,21
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 4,62)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,58
	95% Konfidenzintervall	(-3,41; 4,58)
	Relatives Risiko	1,21
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 4,41)
	p-Wert	>0,999
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.02, 3.3, 3.4)		

In beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 liegt jeweils ein höherer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) ohne Exazerbationen während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC vor.

Beide Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.8.4 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation oder zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft beendet haben, konnten in der Studie verbleiben.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten,</p>

	ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.
200812	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation oder zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft beendet haben, haben auch die Studienteilnahme beendet.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden.</p>

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population ITT–ICS+LABA	
	N	
	1220	576
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	48 (8,3)
	49 (4,0)	
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52	
	Odds Ratio	0,46
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 0,69)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,32
	95% Konfidenzintervall	(-6,83; -1,81)
	Relatives Risiko	0,48
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 0,71)
	p-Wert	<0,001
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.018, 5.017)		

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Population ITT–ICS+LABA	
	N	
	147	142
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	0
	2 (1,4)	
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	NBB

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 24 Wochen	
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Absolute Risikoreduktion (%)	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
NBB=nicht berechenbar Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 3.2, 3.3, 3.4)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI.

In der Studie 200812 ist der Anteil der Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsarmen sehr gering. Unter FF/UMEC/VI traten nur zwei Studienabbrüche auf, unter FF/VI + UMEC trat kein Studienabbruch auf.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.8.5 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	Die Definition von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen unterschied sich von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.4) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden. Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.
200812	Die Definition von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen unterschied sich von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.4) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden. Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden.

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI	
	Population		
	ITT-ICS+LABA		
	N	1220	576
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	40 (3,3)	34 (5,9)
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
	Odds Ratio	0,54	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 0,86)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-2,62	
	95% Konfidenzintervall	(-4,79; -0,46)	
	Relatives Risiko	0,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 0,87)	
	p-Wert	0,011	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (51)GSK, 2017: Tabellen 5.032, 5.033)			

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen – 24 Wochen	
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
200812		
	ITT-ICS+LABA	
	Population	
	N	147
	Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (1,4)
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Absolute Risikoreduktion (%)	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 3.2, 3.3, 3.4)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Studie 200812 ist der Anteil der Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in beiden Behandlungsarmen sehr gering. Unter FF/UMEC/VI traten nur 2 Studienabbrüche auf, unter FF/VI + UMEC trat kein Studienabbruch auf.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.1.8.6 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert: Adrenale Suppression, Anticholinerges Syndrom, Asthma/Bronchospasmus, Kardiovaskuläre Ereignisse, Okuläre Effekte, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Hypersensitivität, Lokale Steroideffekte, Pneumonien, Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie), Tremor sowie Harnretentionen.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
200812	<p>Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert: Adrenale Suppression, Anticholinerge Syndrome, Asthma/Bronchospasmus, Kardiovaskuläre Ereignisse, Okuläre Effekte, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Hypersensitivität, Lokale Steroideffekte, Pneumonie, Infektionen der unteren Atemwege (ohne Pneumonie), Tremor sowie Harnretention.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden.

Eine vollständige Liste auf Basis der MedDRA Kodierung für unerwünschte Ereignisse (Preferred Terms), die für die Zuordnung zu den verschiedenen Gruppen und Untergruppen von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse verwendet wurde, findet sich bei den Zusatzanalysen beider Studien (⁵¹GSK, 2017;⁵²GSK, 2017).

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200812	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf der Ebene der „Gruppen“ der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Definition siehe Abschnitt 11.5.4.2. (⁸GSK, 2017) bzw. Abschnitt 10.6.3. (⁹GSK, 2017) die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Detaillierte Auswertungen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf der Ebene der „Subgruppen“ und „Sub-SMQ“ finden sich zusätzlich in den Ergebnistabellen 5.086 und 5.087 für die Studie CTT116855 (IMPACT) (⁵¹GSK, 2017), sowie in den Tabellen 3.29, 3.30 und 3.31 für die Studie 200812 (⁵²GSK, 2017).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT–ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT–ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT–ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	47 (3,9)	15 (2,6)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,50	
95% Konfidenzintervall	(0,83; 2,70)	
Absolute Risikoreduktion (%)	1,25	
95% Konfidenzintervall	(-0,44; 2,94)	
Relatives Risiko	1,48	
95% Konfidenzintervall	(0,83; 2,62)	
p-Wert*	0,213	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT–ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (2,0)	1 (0,7)
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24		
Odds Ratio	2,94	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 155,28)	
Absolute Risikoreduktion (%)	1,34	
95% Konfidenzintervall	(-1,33; 4,00)	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom – 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Relatives Risiko	2,90
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 27,53)
	p-Wert*	0,623
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/Bronchospasmus bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/Bronchospasmus – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	1220 576
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	7 (0,6) 8 (1,4)
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52	
	Odds Ratio	0,41
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 1,30)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,82
	95% Konfidenzintervall	(-1,86; 0,23)
	Relatives Risiko	0,41
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 1,13)
	p-Wert*	0,095
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/Bronchospasmus bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/Bronchospasmus - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (52)GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse - 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	125 (10,2)	60 (10,4)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,36)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,17	
95% Konfidenzintervall	(-3,19; 2,85)	
Relatives Risiko	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,32)	
p-Wert*	0,934	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (51)GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse - 24 Wochen	
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
200812		
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	5 (3,4)	4 (2,8)
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24		
Odds Ratio	1,21	
95% Konfidenzintervall	(0,32; 4,62)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,58	
95% Konfidenzintervall	(-3,41; 4,58)	
Relatives Risiko	1,21	
95% Konfidenzintervall	(0,33; 4,41)	
p-Wert*	>0,999	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (52)GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte – 52 Wochen	
	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
CTT116855 (IMPACT)		
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	13 (1,1)	4 (0,7)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,54	
95% Konfidenzintervall	(0,47; 6,51)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,37	
95% Konfidenzintervall	(-0,52; 1,26)	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Relatives Risiko	1,53
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 4,69)
	p-Wert*	0,604
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	147
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (1,4)
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,36
	95% Konfidenzintervall	(-0,51; 3,23)
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert*	NBB
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT–ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	24 (2,0)	6 (1,0)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,91	
95% Konfidenzintervall	(0,75; 5,73)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,93	
95% Konfidenzintervall	(-0,21; 2,06)	
Relatives Risiko	1,89	
95% Konfidenzintervall	(0,78; 4,59)	
p-Wert*	0,172	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (51GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT–ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24		
Odds Ratio	0,97	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 76,34)	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,02
	95% Konfidenzintervall	(-1,94; 1,89)
	Relatives Risiko	0,97
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,30)
	p-Wert*	>0,999
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (52)GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	1220
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (0,7)
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52	
	Odds Ratio	4,27
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 187,62)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,56
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 1,15)
	Relatives Risiko	4,25
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 33,46)
	p-Wert*	0,183
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (51)GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (32)GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,1)	0
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,08	
95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,24)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: (31)GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	30 (2,5)	24 (4,2)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,58	
95% Konfidenzintervall	(0,34; 1,00)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,71	
95% Konfidenzintervall	(-3,56; 0,14)	
Relatives Risiko	0,59	
95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,00)	
p-Wert*	0,054	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24		
Odds Ratio	0,97	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 76,34)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,02	
95% Konfidenzintervall	(-1,94; 1,89)	
Relatives Risiko	0,97	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,30)	
p-Wert*	>0,999	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (©GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität - 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	49 (4,0)	26 (4,5)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,89	
95% Konfidenzintervall	(0,54; 1,44)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,50	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität - 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	95% Konfidenzintervall	(-2,52; 1,52)
	Relatives Risiko	0,89
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,42)
	p-Wert*	0,615
	statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypersensitivität - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	147 142
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (1,4) 1 (0,7)
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	1,94
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 115,54)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,66
	95% Konfidenzintervall	(-1,67; 2,98)
	Relatives Risiko	1,93
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 21,07)
	p-Wert*	>0,999
	statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT–ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	76 (6,2)	27 (4,7)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,35	
95% Konfidenzintervall	(0,86; 2,12)	
Absolute Risikoreduktion (%)	1,54	
95% Konfidenzintervall	(-0,65; 3,74)	
Relatives Risiko	1,33	
95% Konfidenzintervall	(0,87; 2,04)	
p-Wert*	0,231	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (¹GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT–ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (2,0)	1 (0,7)
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24		
Odds Ratio	2,94	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 155,28)	
Absolute Risikoreduktion (%)	1,34	
95% Konfidenzintervall	(-1,33; 4,00)	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Relatives Risiko	2,90
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 27,53)
	p-Wert*	0,623
	statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	1220 576
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	83 (6,8) 22 (3,8)
	Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52	
	Odds Ratio	1,84
	95% Konfidenzintervall	(1,14; 2,97)
	Absolute Risikoreduktion (%)	2,98
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 5,09)
	Relatives Risiko	1,78
	95% Konfidenzintervall	(1,13; 2,82)
	p-Wert*	0,013
	statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Pneumonie - 24 Wochen	
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
200812		
Population	ITT–ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (1,4)	1 (0,7)
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24		
Odds Ratio	1,94	
95% Konfidenzintervall	(0,10; 115,54)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,66	
95% Konfidenzintervall	(-1,67; 2,98)	
Relatives Risiko	1,93	
95% Konfidenzintervall	(0,18; 21,07)	
p-Wert*	>0,999	
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (52)GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) – 52 Wochen	
	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
CTT116855 (IMPACT)		
Population	ITT–ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	71 (5,8)	40 (6,9)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,24)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,12	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	95% Konfidenzintervall	(-3,58; 1,33)
	Relatives Risiko	0,84
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,22)
	p-Wert*	0,347
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	147
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (1,4)
	Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC bis Woche 24	
	Odds Ratio	0,97
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 13,49)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,05
	95% Konfidenzintervall	(-2,74; 2,65)
	Relatives Risiko	0,97
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 6,76)
	p-Wert*	>0,999
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor – 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT–ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,1)	1 (0,2)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,47	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 37,09)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,09	
95% Konfidenzintervall	(-0,47; 0,28)	
Relatives Risiko	0,47	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 7,53)	
p-Wert*	0,539	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tremor - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT–ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention - 52 Wochen	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (0,2)	2 (0,3)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,47	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 6,52)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,18	
95% Konfidenzintervall	(-0,71; 0,35)	
Relatives Risiko	0,47	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 3,34)	
p-Wert*	0,598	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.086, 5.087)		

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention - 24 Wochen	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Population	ITT-ICS+LABA	
N	147	142
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 3.29, 3.30, 3.31)		

Studie CTT116855 (IMPACT)

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI höher als für UMEC/VI: Anticholinerge Syndrome, Okuläre Effekte, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Lokale Steroideffekte und Pneumonien.

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI niedriger als für UMEC/VI: Asthma/Bronchospasmus, Kardiovaskuläre Ereignisse, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Hypersensitivität, Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie), Tremor und Harnretention.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind nicht aufgetreten: Adrenale Suppression.

Einzig für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Pneumonien“ zeigt sich ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zuungunsten von FF/UMEC/VI.

Dabei entspricht dieser Behandlungsunterschied dem Sicherheitsprofil respektive Nutzen-Risiko-Profil inhalativer Kortikosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten mit erhöhtem Morbiditätsauftreten. Zur Einordnung der beobachteten absoluten Pneumoniehäufigkeit ist die hohe Morbidität der zugrundeliegenden Studienpopulation in der Studie CTT116855 (IMPACT) zu berücksichtigen, die sich auch im Auftreten von Pneumonien im LABA/LAMA-Vergleichsarm widerspiegelt.

Auch die EMA (European Medicines Agency) beurteilte dieses Nutzen-Risiko-Profil ICS-haltiger Arzneimittel bei COPD. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) schlussfolgerte, dass bei COPD Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt waren, zwar ein erhöhtes Pneumonierisiko auftrat – für dieses jedoch keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Kortikosteroiden belegt werden konnte (⁵EMA, 2016). In Gegenüberstellung zu den Risiken überwogen die Vorteile durch inhalative Kortikosteroide laut Untersuchungen des Komitees (EPAR, 2016).

Gleichzeitig liegen im Unterschied zu den betreffenden Dreifachtherapie-Wirkstoffen für das zu bewertende inhalative Kortikosteroid Fluticasonfuroat im Indikationsgebiet COPD umfangreiche Dosisfindungsuntersuchungen vor. In diesen Studien wurde für ein optimiertes Nutzen-Risiko-Profil die Fluticasonfuroat-Dosierung 100 mcg identifiziert, unter der die jährliche Exazerbationsreduktion mit höheren Dosierungen vergleichbar war, und zugleich eine geringere Pneumonierate auftrat als bei höherdosierten Kortikosteroidvergleichsdosen (⁵⁹Dransfield, et al., 2014).

Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

Studie 200812

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI höher als für FF/VI + UMEC: Anticholinerge Syndrome, Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypersensitivität, Okuläre Effekte, Lokale Steroideffekte und Pneumonien.

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI niedriger als für UMEC/VI: Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie).

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind nicht aufgetreten: Adrenale Suppression, Asthma/Bronchospasmus, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Tremor und Harnretention.

Für alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC. Bezüglich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse „Pneumonien“ zeigte sich somit in der Studie 200812 ein anderes Bild als in der Studie CTT116855 (IMPACT): ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und der offenen Dreifachkombination der gleichen Wirkstoffe (FF/VI + UMEC) lag nicht vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für das vorliegende Dossier wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen und Interaktionstests basierend auf den für den Nachweis des Zusatznutzens relevanten Populationen, den ITT-ICS+LABA-Populationen der beiden für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien, CTT116855 (IMPACT) und 200812, durchgeführt.

Für jeden Endpunkt werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Für den Interaktionstest wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im für den jeweiligen Endpunkt verwendeten statistischen Modell herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen werden für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation bezüglich der jeweiligen Subgruppe vorliegt (p-Wert des Interaktionstests $<0,05$).

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (³⁰IQWiG, 2017) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiple Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

Die kompletten Subgruppenanalysen mit Interaktionstests und allen Ergebnissen für die einzelnen Subgruppen finden sich darüber hinaus in (⁵¹GSK, 2017) und (⁵²GSK, 2017).

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 ausführlich dargestellt, sind die beiden für diese Nutzenbewertung herangezogenen Studien zu unterschiedlich um die Durchführung von Meta-Analysen zu rechtfertigen. Analog zu den unter 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wird deshalb auch für die Auswertung der Subgruppen auf eine Durchführung von Meta-Analysen verzichtet.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen: Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

Tabelle 4-117: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilenpiegel im Blut zu Baseline ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen					
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	0,939	0,842	0,504	0,684	0,019
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilenpiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenpiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L					
Statistische Methodik: Separates Cox-Proportional-Hazards-Modell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter*, Geschlecht*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in entsprechender Subgruppe nicht eingeschlossen					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 3.203)					

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für diesen Endpunkt aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Eosinophilenpiegel im Blut zu Baseline; jedoch ist hier die multiple

Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache bis Woche 52 – nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10⁹/L		
n [1]	543	247
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit einem Todesfall jeglicher Ursache während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	5 (0,92)	6 (2,43)
Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles jeglicher Ursache (%) [2]	0,993	2,618
95% Konfidenzintervall	(0,414; 2,371)	(1,183; 5,741)
n [3]	543	247
Hazard Ratio	0,30	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,98)	
p-Wert	0,046	
Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10⁹/L		
n [1]	674	329
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit einem Todesfall jeglicher Ursache während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	11 (1,63)	10 (3,04)
Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles jeglicher Ursache (%) [2]	1,730	3,329
95% Konfidenzintervall	(0,961; 3,104)	(1,802; 6,109)
n [3]	674	329
Hazard Ratio	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,15)	
p-Wert	0,099	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline
statistische Methodik	Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter und Geschlecht [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles jeglicher Ursache [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten im Cox- Proportional-Hazards-Modell
Quelle: (¹GSK, 2017: Tabelle 3.096)	

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in beiden Subgruppen des Eosinophilenspiegels im Blut zu Baseline jeweils ein starker Effekt zu Gunsten von FF/UMEC/VI und somit keine qualitative Effektmodifikation. Dieser Effekt ist in der Subgruppe mit Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $<0,15 \cdot 10^9/L$ mit einem Hazard Ratio = 0,30, $p=0,046$, wie auch im Gesamtergebnis (Hazard Ratio = 0,43, $p=0,016$), signifikant und etwas stärker ausgeprägt als in der Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$ (Hazard Ratio = 0,48, $p=0,099$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache“ in beiden betrachteten Subgruppen und in der Gesamtpopulation ein gleichgerichteter, positiver Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI beobachtet wurde. Dieser ist in der Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $<0,15 \cdot 10^9/L$ “, wie auch im Gesamtergebnis, statistisch signifikant ($p<0,05$) zugunsten von FF/UMEC/VI. In der Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$ “ zeigt sich kein statistisch signifikanter ($p\geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Tabelle 4-119: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
SUE (tödlich)	0,685	0,610	0,741	0,511
200812 - 24 Wochen				
SUE (tödlich)	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quellen: ⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 5.085; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 3.26)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu COPD Exazerbationen – RCT**4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation - RCT**

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation wurden, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, keine Subgruppenauswertungen durchgeführt.

Subgruppenauswertungen für COPD Exazerbationen wurden für die Endpunkte Anteil und Jahresrate von COPD Exazerbationen durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen (Anteil) - RCT

Tabelle 4-120: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Anteil)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Anteil)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
Moderate COPD Exazerbationen	0,567	0,837	0,979	0,890
Schwere COPD Exazerbationen	0,222	0,233	0,339	0,696
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,812	0,953	0,912	0,826
200812 - 24 Wochen				
Moderate COPD Exazerbationen	0,292	0,966	0,900	0,507
Schwere COPD Exazerbationen	NBB	NBB	NBB	NBB
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,229	0,628	0,899	0,549
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Geschlecht*, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme*, Raucherstatus, geographische Region*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe. 200812: Behandlungsgruppe, geographische Region*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in entsprechender Subgruppe nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quellen: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 3.068, 3.055, 3.042; ⁵² GSK, 2017: Tabellen 2.24, 2.35, 2.13)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen (Jahresrate) – RCT

Tabelle 4-121: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Jahresrate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Jahresrate)				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilenpiegel im Blut zu Baseline ^e
CTT116855 (IMPACT) CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen					
Moderate COPD Exazerbationen	0,960	0,571	0,613	0,538	NZ
Schwere COPD Exazerbationen	0,286	0,423	0,641	0,383	0,340
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,929	0,471	0,732	0,280	0,076
200812 - 24 Wochen					
Moderate COPD Exazerbationen	NBB	0,802	0,905	NBB	NZ
Schwere COPD Exazerbationen	NBB	0,966	NBB	NBB	NZ
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,124	0,871	0,916	0,840	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilenpiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenpiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L					
Statistische Methodik: Separates GLM (Negativ-Binomial) für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Geschlecht*, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme*, Raucherstatus, geographische Region*, FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe 200812: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme*, geographische Region*, FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in entsprechender Subgruppe nicht eingeschlossen					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich NZ=Nicht zutreffend Quellen: ⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 3.086, 3.093, 3.080; ⁵² GSK, 2017: Tabellen 2.51, 2.56, 2.46)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen: TDI Responder – RCT

Tabelle 4-122: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für TDI Responder

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für TDI Responder				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen					
TDI Responder Definition 1 [1]	0,296	0,127	NZ	0,148	0,030
TDI Responder Definition 2 [2]	0,569	0,141	NZ	0,067	0,089
200812 - 24 Wochen					
TDI Responder Definition 1 [1]	0,925	0,701	0,205	0,068	NZ
TDI Responder Definition 2 [2]	0,447	0,494	0,574	0,075	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L					
Statistische Methodik: Separates GLM mit logistischer Link Funktion für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, BDI Focal Score, Subgruppe und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe 200812: Behandlungsgruppe, geographische Region*, Visite, BDI Focal Score, Subgruppe und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben [1] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 (MCID des klassischen TDI) [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 (neu validierter MCID des TDI-SAC) NZ=Nicht zutreffend Quellen: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 3.135, 3.148; ⁵² GSK, 2017: Tabellen 2.75, 2.84)					

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt TDI Responder (Definition 1) aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder (Definition 1) bis Woche 52 – nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder (Definition 1) – nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA-TDI	
N	467	220
Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $< 0,15 \cdot 10^9/L$		
n [1]	208	88
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	74 (36)	32 (36)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,79	
95% Konfidenzintervall	(-11,19; 12,76)	
Relatives Risiko	1,02	
95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,42)	
p-Wert [3]	0,895	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [4]	203	85
Odds Ratio	1,06	
95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,79)	
p-Wert	0,842	
Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$		
n [1]	259	132
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	102 (39)	40 (30)
Absolute Risikoreduktion (%)	-9,08	
95% Konfidenzintervall	(-18,92; 0,76)	
Relatives Risiko	0,77	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder (Definition 1) – nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
95% Konfidenzintervall	(0,57; 1,04)	
p-Wert [3]	0,095	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [4]	253	130
Odds Ratio	0,64	
95% Konfidenzintervall	(0,41; 1,01)	
p-Wert	0,057	
statistische Methodik	Odds Ratio: Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, BDI Focal Score (Baselinewert) und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 (MCID des klassischen TDI) [3] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [4] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	
Quelle: (5)GSK, 2017: Tabellen 3.133, 3.134)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt für die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $<0,15 \cdot 10^9/L$, mit einem Relativen Risiko = 1,02 und $p=0,895$, ein geringfügig niedrigerer Anteil an TDI Respondern (Definition 1) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$ (Relatives Risiko = 0,77, $p=0,095$) liegt, wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 0,87, $p=0,233$), ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 1) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „TDI Responder (Definition 1)“ beide betrachteten Subgruppen des Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline, wie auch das Gesamtergebnis, keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zeigen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) – RCT

Tabelle 4-124: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für PGR			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
PGR	0,124	0,208	0,421	0,280
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (¹ GSK, 2017: Tabelle 3.198)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen: SGRQ Responder – RCT

Tabelle 4-125: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SGRQ Responder

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für SGRQ Responder				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen					
SGRQ Responder	0,761	0,104	0,145	0,781	0,141
200812 - 24 Wochen					
SGRQ Responder	0,146	0,918	0,537	0,007	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L					
Statistische Methodik: Separates GLM mit logistischer Link Funktion für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe 200812: Behandlungsgruppe, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NZ=Nicht zutreffend Quellen: ⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 3.165; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 2.97)					

In der Studie 200812 zeigt sich für diesen Endpunkt aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe COPD Exazerbationen; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder bis Woche 24– nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	147
	142	
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
n [1]	57	49
Responder [2], n (%)	35 (61)	23 (47)
Absolute Risikoreduktion (%)		-14,46
95% Konfidenzintervall		(-33,31; 4,38)
Relatives Risiko		0,76
95% Konfidenzintervall		(0,53; 1,10)
p-Wert [3]		0,172
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [4]	57	49
Odds Ratio		0,46
95% Konfidenzintervall		(0,19; 1,11)
p-Wert		0,042
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
n [1]	90	93
Responder [2], n (%)	46 (51)	57 (61)
Absolute Risikoreduktion (%)		10,18
95% Konfidenzintervall		(-4,13; 24,48)
Relatives Risiko		1,20
95% Konfidenzintervall		(0,93; 1,55)
p-Wert [3]		0,182
Behandlungsunterschied zu FF/VI + UMEC - Odds Ratio		
n [4]	90	92
Odds Ratio		2,14
95% Konfidenzintervall		(1,10; 4,16)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
	p-Wert	0,012
statistische Methodik	Odds Ratio: Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscores ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert [3] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [4] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	
Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabellen 2.95, 2.96)		

In der Studie 200812 liegt für die Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ mit einem Relativen Risiko = 0,76 (p=0,172), ein höherer Anteil an SGRQ Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor. In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ (Relatives Risiko = 1,20, p=0,182) liegt, wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 1,02, p=0,906), ein niedrigerer Anteil an SGRQ Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „SGRQ Responder“ beide betrachteten Subgruppen von COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening, wie auch das Gesamtergebnis, keinen statistisch signifikanten (p $\geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC zeigen.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen: CAT Responder – RCT

Tabelle 4-127: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für CAT Responder

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für CAT Responder				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen					
CAT Responder	0,732	0,031	0,769	0,355	0,115
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L					
Statistische Methodik: Separates Generalized Linear Mixed Model mit logistischer Link Funktion für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe. p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 3.182)					

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für diesen Endpunkt aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Geschlecht; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CAT Responder bis Woche 52 – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse für Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Population	ITT-ICS+LABA
	N	1220

Studie	Ergebnisse für Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Männlich		
n [1]	805	378
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	363 (45)	140 (37)
Absolute Risikoreduktion (%)	-8,06	
95% Konfidenzintervall	(-14,02; -2,10)	
Relatives Risiko	0,82	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 0,96)	
p-Wert [3]	0,010	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [4]	791	374
Odds Ratio	0,73	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 0,94)	
p-Wert	0,016	
Weiblich		
n [1]	415	198
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	181 (44)	90 (45)
Absolute Risikoreduktion (%)	1,84	
95% Konfidenzintervall	(-6,58; 10,26)	
Relatives Risiko	1,04	
95% Konfidenzintervall	(0,86; 1,26)	
p-Wert [3]	0,728	
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI - Odds Ratio		
n [4]	410	195
Odds Ratio	1,07	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,52)	
p-Wert	0,689	

Studie	Ergebnisse für Subgruppenanalyse für CAT Responder – nach Geschlecht	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
statistische Methodik	Odds Ratio: Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Patienten mit einer Reduktion des CAT Gesamtscores ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baselinewert [3] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [4] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	
Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 3.172, 3.173)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt für die Subgruppe „Männlich“ mit einem Relativen Risiko = 0,82 ($p=0,010$), wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 0,90, $p=0,066$), ein höherer Anteil an CAT Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Subgruppe „Weiblich“ (Relatives Risiko = 1,04, $p=0,728$) liegt, ein geringfügig niedrigerer Anteil an CAT Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

In der Subgruppe „Männlich“ zeigt sich ein statistisch signifikanter ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zugunsten von FF/UMEC/VI, während der Behandlungsunterschied zugunsten von FF/UMEC/VI im Gesamtergebnis nicht statistisch signifikant ($p\geq 0,05$) ist. In der Subgruppe „weiblich“ zeigt sich ein schwacher, nicht statistisch signifikanter ($p\geq 0,05$) Behandlungsunterschied zuungunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass es für eine Effektmodifikation des Endpunktes „CAT Responder“ durch die Subgruppe „Geschlecht“ keine uns bekannte medizinische Rationale gibt.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-129: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Gesundheitszustand EQ-5D VAS			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
EQ-5D VAS	0,375	0,332	0,654	0,508
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates MMRM für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 3.190)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT**4.3.1.3.2.8.1 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-130: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
Unerwünschte Ereignisse	0,983	0,216	0,840	0,528
200812 - 24 Wochen				
Unerwünschte Ereignisse	0,775	0,133	0,476	0,634
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 5.016; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 3.23)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8.2 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

Tabelle 4-131: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,115	0,299	0,221	0,840
200812 - 24 Wochen				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,910	0,367	0,646	0,190
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 5.059; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 3.24)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8.3 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – RCT

Tabelle 4-132: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,093	0,482	0,024	0,728
200812 - 24 Wochen				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,918	0,616	0,687	NBB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quellen: ⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 5.072; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 3.25)				

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für diesen Endpunkt aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Region; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen bis Woche 52 – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – nach Region	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)		
n [1]	508	238
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	85 (16,7)	31 (13,0)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,34	
95% Konfidenzintervall	(0,86; 2,09)	
Absolute Risikoreduktion (%)	3,71	
95% Konfidenzintervall	(-1,66; 9,08)	
Relatives Risiko	1,28	
95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,88)	
p-Wert	0,233	
Rest der Welt		
n [1]	712	338
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	60 (8,4)	20 (5,9)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,46	
95% Konfidenzintervall	(0,87; 2,47)	
Absolute Risikoreduktion (%)	2,51	
95% Konfidenzintervall	(-0,73; 5,75)	
Relatives Risiko	1,42	
95% Konfidenzintervall	(0,87; 2,32)	
p-Wert	0,172	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe	
Quelle: ⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.066, 5.067)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt keine qualitative Effektmodifikation vor. In beiden Subgruppen, Europäische Union + Nord Amerika und Rest der Welt, mit einem Relativen Risiko = 1,28 ($p=0,233$) und einem Relativen Risiko = 1,42 ($p=0,172$), wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 1,34, $p=0,062$), liegt ein höherer Anteil von Patienten mit Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) ohne Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen“ beide betrachteten Subgruppen zur Region, wie auch das Gesamtergebnis, einen gleichgerichteten, negativen, aber nicht statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zeigen.

4.3.1.3.2.8.4 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT

Tabelle 4-134: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
Unerwünschte Ereignisse	0,254	0,890	0,299	0,924
200812 - 24 Wochen				
Unerwünschte Ereignisse	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quellen: ⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 5.031; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 3.27)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8.5 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen – RCT

Tabelle 4-135: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen				
Unerwünschte Ereignisse	0,138	0,934	0,200	0,555
200812 - 24 Wochen				
Unerwünschte Ereignisse	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quellen: (⁵¹ GSK, 2017: Tabelle 5.044; ⁵² GSK, 2017: Tabelle 3.28)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8.6 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Die Ergebnisse für die Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Gruppen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden im Dossier dargestellt. Eine detaillierte Subgruppenauswertung aller unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, mit Untergruppen und Sub-SMQs ((vgl. Abschnitt 4.2.5.2, ⁸GSK, 2017, Kapitel 11.5.4.2) und (⁹GSK, 2017, Kapitel 10.6.3) bei denen sich in keinem Fall eine Effektmodifikation gezeigt haben, findet sich in (⁵¹GSK, 2017, Tabellen 5.088-5.112 und;⁵²GSK, 2017, Tabellen 3.29-3.50).

Tabelle 4-136: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT)	Alter 1 ^a	Alter 2 ^b	Geschlecht ^c	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
				Region ^d	COPD Exazerbationen ^e
Adrenale Suppression	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	0,782	NBB	0,981	0,540	0,581
Asthma/Bronchospas- mus	0,571	NBB	0,738	0,282	0,694
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,115	NBB	0,771	0,628	0,038
Okuläre Effekte	NBB	NBB	0,673	0,409	NBB
Knochendichtever- minderung und assoziierte Knochenfrakturen	0,836	NBB	0,657	0,209	0,568
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Gastrointestinale Obstruktion	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	0,254	NBB	0,118	0,097	0,489
Hypersensitivität	0,773	NBB	0,521	0,525	0,353
Lokale Steroideffekte	0,731	NBB	0,822	0,398	0,088
Pneumonie	0,403	0,760	0,380	0,376	0,986
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	0,865	NBB	0,472	0,413	0,998
Tremor	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Harnretention	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen:	^a <65; ≥65; ^b ≤64; 65-74; 75-84; ≥85; ^c Männlich; Weiblich ^d Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^e <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik:	Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quelle: (s ¹ GSK, 2017: Tabelle 5.112)					

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen					
	Subgruppen					
CTT116855 (IMPACT)	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ^a	BMI 1 ^b	BMI 2 ^c	Raucherstatus ^d	Pneumonien ^e	GOLD Kriterien ^f
Adrenale Suppression	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	0,864	0,475	0,755	0,336	0,978	0,947
Asthma/Bronchospas- mus	0,958	NBB	0,564	0,639	0,340	0,861
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,462	0,788	0,448	0,708	0,428	NBB
Okuläre Effekte	0,833	NBB	0,720	0,879	0,918	NBB
Knochendichtever- minderung und assoziierte Knochenfrakturen	0,775	0,508	0,303	0,144	0,425	0,952
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Gastrointestinale Obstruktion	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	0,747	0,748	0,543	0,116	0,111	0,981
Hypersensitivität	0,319	0,732	0,483	0,771	0,535	0,522
Lokale Steroideffekte	0,365	0,077	0,196	0,986	0,026	0,971
Pneumonie	0,127	0,244	0,942	0,693	0,013	0,953
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	0,795	0,138	0,191	0,042	0,181	0,532
Tremor	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Harnretention	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen:	^a Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L ^b ≤21 kg/m ² ; >21 kg/m ² ; ^c <25 kg/m ² ; ≥25 kg/m ² ^d aktuelle Raucher; ehemalige Raucher ^e Pneumonie in der Vergangenheit; keine Pneumonie in der Vergangenheit ^f Gold Kriterium=1; Gold Kriterium=2; Gold Kriterium=3; Gold Kriterium=4					
Statistische Methodik:	Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quelle: (⁵ 1 GSK, 2017: Tabelle 5.112)						

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“. Ebenso zeigte sich ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation ($p < 0,05$) für „Lokale Steroideffekte“ und „Pneumonie“ durch die Subgruppe „Pneumonien in der Vergangenheit“, sowie für „Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)“ durch die Subgruppe „Raucherstatus“. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse - bis Woche 52 – nach Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse – nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	335	151
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	26 (7,8)	17 (11,3)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,66	
95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,26)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,50	
95% Konfidenzintervall	(-9,30; 2,30)	
Relatives Risiko	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,39; 1,23)	
p-Wert*	0,228	
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	885	425
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	99 (11,2)	43 (10,1)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse – nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,12	
95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,63)	
Absolute Risikoreduktion (%)	1,07	
95% Konfidenzintervall	(-2,47; 4,61)	
Relatives Risiko	1,11	
95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,55)	
p-Wert*	0,635	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe	
Quelle: (GSK, 2017: Tabellen 5.098, 5.099)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt für die Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ mit einem Relativen Risiko = 0,69 (p=0,228), wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 0,98, p=0,934), ein niedrigerer Anteil von Patienten mit „Kardiovaskulären Ereignissen“ für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. In der Subgruppe „≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ (Relatives Risiko = 1,11, p=0,635) liegt, ein höherer Anteil von Patienten mit „Kardiovaskulären Ereignissen“ für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ beide betrachteten Subgruppen von COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening, wie auch das Gesamtergebnis, keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zeigen.

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte - bis Woche 52 – nach Pneumonien in der Vergangenheit

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte – nach Pneumonien in der Vergangenheit	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Pneumonie in der Vergangenheit		
n [1]	231	120
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	26 (11,3)	9 (7,5)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,56	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 3,45)	
Absolute Risikoreduktion (%)	3,76	
95% Konfidenzintervall	(-2,48; 9,99)	
Relatives Risiko	1,50	
95% Konfidenzintervall	(0,73; 3,10)	
p-Wert*	0,348	
Keine Pneumonie in der Vergangenheit		
n [1]	987	456
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	50 (5,1)	18 (3,9)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,30	
95% Konfidenzintervall	(0,75; 2,25)	
Absolute Risikoreduktion (%)	1,12	
95% Konfidenzintervall	(-1,13; 3,37)	
Relatives Risiko	1,28	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 2,17)	
p-Wert*	0,423	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe	
Quelle: (51GSK, 2017: Tabellen 5.108, 5.109)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt für beide Subgruppen „Pneumonie in der Vergangenheit“ und „Keine Pneumonie in der Vergangenheit“ mit einem Relativen Risiko = 1,50 ($p=0,348$) und einem Relativen Risiko = 1,28 ($p=0,423$), wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 1,33, $p=0,231$), ein höherer Anteil von Patienten mit „Lokalen Steroideffekten“ für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Lokale Steroideffekte“ beide betrachteten Subgruppen von Pneumonie in der Vergangenheit, wie auch das Gesamtergebnis, einen gleichgerichteten, numerisch negativen, aber nicht statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zeigen.

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonien - bis Woche 52 – nach Pneumonien in der Vergangenheit

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonien – nach Pneumonien in der Vergangenheit	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Pneumonien in der Vergangenheit		
n [1]	231	120
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	19 (8,2)	8 (6,7)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,25	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 2,96)	
Absolute Risikoreduktion (%)	1,56	
95% Konfidenzintervall	(-4,14; 7,26)	
Relatives Risiko	1,23	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 2,74)	
p-Wert*	0,677	
Keine Pneumonien in der Vergangenheit		
n [1]	987	456
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	64 (6,5)	14 (3,1)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonien – nach Pneumonien in der Vergangenheit	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Odds Ratio	2,19	
95% Konfidenzintervall	(1,21; 3,95)	
Absolute Risikoreduktion (%)	3,41	
95% Konfidenzintervall	(1,21; 5,62)	
Relatives Risiko	2,11	
95% Konfidenzintervall	(1,20; 3,73)	
p-Wert*	0,008	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe	
Quelle: (⁵¹ GSK, 2017: Tabellen 5.108, 5.109)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt für beide Subgruppen, „Pneumonie in der Vergangenheit“ mit einem Relativen Risiko = 1,23 (p=0,677) und „Keine Pneumonie in der Vergangenheit“ mit einem Relativen Risiko = 2,11 (p=0,008), wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 1,78, p=0,013), ein höherer Anteil von Patienten mit „Pneumonien“ für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Pneumonien“ in beiden betrachteten Subgruppen und in der Gesamtpopulation ein gleichgerichteter, negativer Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI beobachtet wurde. Dieser ist in der Subgruppe „Keine Pneumonie in der Vergangenheit“, wie auch im Gesamtergebnis, statistisch signifikant (p<0,05). In der Subgruppe „Pneumonie in der Vergangenheit“ zeigt sich kein statistisch signifikanter (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) - bis Woche 52 – nach Raucherstatus

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) – nach Raucherstatus	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population	ITT-ICS+LABA	
N	1220	576
Aktuelle Raucher		
n [1]	441	185

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) – nach Raucherstatus	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	28 (6,3)	18 (9,7)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,63	
95% Konfidenzintervall	(0,34; 1,17)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,38	
95% Konfidenzintervall	(-8,22; 1,46)	
Relatives Risiko	0,65	
95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,15)	
p-Wert*	0,178	
Ehemalige Raucher		
n [1]	779	391
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	43 (5,5)	22 (5,6)
Behandlungsunterschied zu UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,66)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,11	
95% Konfidenzintervall	(-2,90; 2,68)	
Relatives Risiko	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,60; 1,62)	
p-Wert*	>0,999	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe	
Quelle: (51GSK, 2017: Tabellen 5.106, 5.107)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt für beide Subgruppen, „Aktuelle Raucher“ und „Ehemalige Raucher“ mit einem Relativen Risiko = 0,65 (p=0,178) und einem Relativen Risiko = 0,98 (p>0,999), wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko = 0,84, p=0,347), ein niedrigerer Anteil von Patienten mit „Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)“ für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)“ beide betrachteten Subgruppen zum Raucherstatus, wie auch das Gesamtergebnis, einen gleichgerichteten, numerisch positiven, aber nicht statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI zeigen.

Aufgrund der sehr niedrigen Ereignisraten in der Studie 200812, konnten nur für zwei Gruppen der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse p-Werte der Interaktionstests berechnet werden. Diese sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Details zu allen weiteren, nicht berechenbaren Interaktionstests findet sich in Tabelle 3.50 der Zusatzauswertungen (⁵²GSK, 2017).

Tabelle 4-141: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 24 Wochen			
	Subgruppen			
200812	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,874	0,834	NBB	0,361
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	NBB	NBB	0,946	NBB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich Quelle: (⁵² GSK, 2017: Tabelle 3.50)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen für die Studie 200812 zeigte sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Endpunktergebnisse

In der folgenden Übersicht werden die Ergebnisse aus den beiden randomisierten kontrollierten Studien tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4-142: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,43 (0,21; 0,85)	0,016	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 0,62 (0,33; 1,18)	0,155	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,78 (0,67; 0,90)	0,001	gering
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,79 (0,68; 0,93)	0,005	gering
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,64 (0,47; 0,86)	0,003	beträchtlich
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,88 (0,79; 0,98)	0,031	gering

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,88 (0,78, 1,00)	0,066	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,72 (0,54; 0,95)	0,028	gering
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,76 (0,65; 0,89)	<0,001	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,78 (0,66; 0,92)	0,003	gering
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,67 (0,48; 0,94)	0,019	gering
TDI Responder²			
(Definition 1) [1]	RR: 0,87 (0,70; 1,08)	0,233	-
(Definition 2) [2]	RR: 0,77 (0,58; 1,01)	0,057	-
(Definition 3) [3]	RR: 0,78 (0,61; 1,00)	0,045	gering
(Definition 4) [4]	RR: 0,83 (0,62; 1,10)	0,225	-
EQ-5D VAS	MD: 0,0 (-1,6; 1,5)	0,960	-
PGR	OR: 0,85 (0,70; 1,04)	0,124	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ Responder	RR: 0,82 (0,73; 0,92)	<0,001	gering
CAT Responder	RR: 0,90 (0,80; 1,01)	0,066	-
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,00 (0,93; 1,07)	>0,999	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,48 (0,33; 0,71)	<0,001	beträchtlich
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 0,56 (0,36; 0,87)	0,011	gering

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,96 (0,77; 1,19)	0,688	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,34 (0,99; 1,82)	0,062	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,48 (0,83; 2,62)	0,213	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: 0,41 (0,15; 1,13)	0,095	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,98 (0,73; 1,32)	0,934	-
Okuläre Effekte	RR: 1,53 (0,50; 4,69)	0,604	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 1,89 (0,78; 4,59)	0,172	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: 4,25 (0,54; 33,46)	0,183	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,59 (0,35; 1,00)	0,054	-
Hypersensitivität	RR: 0,89 (0,56; 1,42)	0,615	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,33 (0,87; 2,04)	0,231	-
Pneumonie	RR: 1,78 (1,13; 2,82)	0,013	geringerer
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,84 (0,58; 1,22)	0,347	-
Tremor	RR: 0,47 (0,03; 7,53)	0,539	-
Harnretention	RR: 0,47 (0,07; 3,34)	0,598	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg) ² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-ICS+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=467) vs. UMEC/VI (N=220)) RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=Nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 [3] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 [4] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5			

Tabelle 4-143: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur Ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,03 (0,59; 1,79)	0,918	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,04 (0,65; 1,66)	0,883	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,08 (0,66; 1,76)	0,764	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,48 (0,04; 5,27)	0,617	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,85 (0,52; 1,40)	0,529	-

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,89 (0,53; 1,48)	NBB	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,31 (0,03; 3,76)	0,357	-
TDI Responder			
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 1,08 (0,92; 1,26)	0,377	-
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 1,01 (0,84; 1,22)	>0,999	-
TDI Responder (Definition 3) [3]	RR: 1,05 (0,88; 1,24)	0,626	-
TDI Responder (Definition 4) [4]	RR: 0,97 (0,79; 1,20)	0,814	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ Responder	RR: 1,02 (0,83; 1,26)	0,906	-
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,11 (0,84; 1,46)	0,476	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: NBB	NBB	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: NBB	NBB	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,80 (0,25; 2,58)	0,714	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,21 (0,33; 4,41)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 2,90 (0,31; 27,53)	0,623	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,21 (0,33; 4,41)	>0,999	-

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 0,97 (0,06; 15,30)	>0,999	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,97 (0,06; 15,30)	>0,999	-
Hypersensitivität	RR: 1,93 (0,18; 21,07)	>0,999	-
Lokale Steroideffekte	RR: 2,90 (0,31; 27,53)	0,623	-
Pneumonie	RR: 1,93 (0,18; 21,07)	>0,999	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	RR: 0,97 (0,14; 6,76)	>0,999	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>1 Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) RR=Relatives Risiko; HR=Hazard Ratio NBB=Nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 [3] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 [4] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5</p>			

Bei von 14 von 39 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten die für die Studie CTT116855 (IMPACT) untersucht wurden, zeigten sich für die ITT-ICS+LABA-Population statistisch signifikante Unterschiede mit Ausmaßen von gering bis erheblich. Davon waren 13 zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI. Dies umfasste die Bereiche:

- Mortalität (Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache)
- Morbidität (Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation, Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD Exazerbation, Jahresrate der COPD Exazerbationen, TDI Responder)

- Lebensqualität (SGRQ Responder)
- Nebenwirkungen (Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen).

Nur für einen Endpunkt, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Pneumonien zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit geringem Ausmaß zuungunsten von FF/UMEC/VI.

Für die deutlich kleinere 24-wöchige Studie 200812 zeigte sich für die ITT-ICS+LABA-Population bei 33 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich von FF/UMEC/VI zu FF/VI + UMEC.

4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Wie in der Dossiervorlage gefordert, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (³⁰IQWiG, 2017) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiples Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten explorativen Interaktionstests zusammenfassend dargestellt (p-Werte <0,05 sind dabei fett hervorgehoben).

Tabelle 4-144: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-ICS+LABA-Population

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT) 200812			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium	
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ^e
Zeit bis zum Todesfall	0,939 NZ	0,842 NZ	0,504 NZ	0,684 NZ	0,019 NZ
SUE tödlich	0,685	0,610	0,741	0,511	NZ

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT) 200812			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ^e
	NBB	NBB	NBB	NBB	NZ
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	0,567	0,837	0,979	0,890	NZ
	0,292	0,966	0,900	0,507	NZ
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	0,222	0,233	0,339	0,696	NZ
	NBB	NBB	NBB	NBB	NZ
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	0,812	0,953	0,912	0,826	NZ
	0,229	0,628	0,899	0,549	NZ
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	0,960	0,571	0,613	0,538	NZ
	NBB	0,802	0,905	NBB	NZ
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	0,286	0,423	0,641	0,383	0,340
	NBB	0,966	NBB	NBB	NZ
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	0,929	0,471	0,732	0,280	0,076
	0,124	0,871	0,916	0,840	NZ
TDI Responder (Definition 1)	0,296	0,127	NZ	0,148	0,030
	0,925	0,701	0,205	0,068	NZ
TDI Responder (Definition 2)	0,569	0,141	NZ	0,067	0,089
	0,447	0,494	0,574	0,075	NZ
PGR	0,124	0,208	0,421	0,280	NZ
	NZ	NZ	NZ	NZ	NZ
SGRQ Responder	0,761	0,104	0,145	0,781	0,141
	0,146	0,918	0,537	0,007	NZ
CAT Responder	0,732	0,031	0,769	0,355	0,115
	NZ	NZ	NZ	NZ	NZ
EQ-5D VAS	0,375	0,332	0,654	0,508	NZ
	NZ	NZ	NZ	NZ	NZ
Unerwünschte Ereignisse	0,983	0,216	0,840	0,528	NZ
	0,775	0,133	0,476	0,634	NZ
SUE (nicht tödlich)	0,115	0,299	0,221	0,840	NZ
	0,910	0,367	0,646	0,190	NZ
SUE (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	0,093	0,482	0,024	0,728	NZ
	0,918	0,616	0,687	NBB	NZ
Studienabbruch wegen UE	0,254	0,890	0,299	0,924	NZ
	NBB	NBB	NBB	NBB	NZ

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT) 200812			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium	
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ^e
Studienabbruch wegen UE ohne Exazerbationen	0,138	0,934	0,200	0,555	NZ
	NBB	NBB	NBB	NBB	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich					
^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt					
^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening					
^e Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben					
NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich					
NZ=Nicht zutreffend					

Für folgende Gruppen der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich in mindestens einer Studie ein signifikanter Interaktionstest:

Tabelle 4-145: Ergebnisse der signifikanten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ICS+LABA-Population

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT) 200812				Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
	Alter 1 ^a	Alter 2 ^b	Geschlecht ^c	Region ^d	COPD Exazerbationen ^e
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,115	NBB	0,771	0,628	0,038
	0,874	NZ	0,834	NBB	0,361
Lokale Steroideffekte	0,731	NBB	0,822	0,398	0,088
	NBB	NZ	NBB	NBB	NBB
Pneumonie	0,403	0,760	0,380	0,376	0,986
	NBB	NZ	NBB	NBB	NBB
Infektion der unteren Atem- wege (ohne Pneumonie)	0,865	NBB	0,472	0,413	0,998
	NBB	NZ	NBB	0,946	NBB
Subgruppen: ^a <65; ≥65; ^b ≤64; 65-74; 75-84; ≥85; ^c Männlich; Weiblich					
^d Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt					
^e <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben					
NZ=Nicht zutreffend					
NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich					

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests					
	Subgruppen					
CTT116855 (IMPACT) 200812	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ^a	BMI 1 ^b	BMI 2 ^c	Raucherstatus ^d	Pneumonien ^e	GOLD Kriterien ^f
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,462 NZ	0,788 NZ	0,448 NZ	0,708 NZ	0,428 NZ	NBB NZ
Lokale Steroideffekte	0,365 NZ	0,077 NZ	0,196 NZ	0,986 NZ	0,026 NZ	0,971 NZ
Pneumonie	0,127 NZ	0,244 NZ	0,942 NZ	0,693 NZ	0,013 NZ	0,953 NZ
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	0,795 NZ	0,138 NZ	0,191 NZ	0,042 NZ	0,181 NZ	0,532 NZ
Subgruppen:	^a Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <math> <0,15 \cdot 10^9/L </math>; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline $>=0,15 \cdot 10^9/L$ ^b $\leq 21 \text{ kg/m}^2$; $> 21 \text{ kg/m}^2$; ^c $< 25 \text{ kg/m}^2$; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ^d aktuelle Raucher; ehemalige Raucher ^e Pneumonie in der Vergangenheit; keine Pneumonie in der Vergangenheit ^f Gold Kriterium=1; Gold Kriterium=2; Gold Kriterium=3; Gold Kriterium=4					
p-Werte <math> <0,05 </math> sind fett hervorgehoben NZ=Nicht zutreffend NBB=Nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich						

Es wurden 366 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 basierend auf der relevanten ITT-ICS+LABA-Population durchgeführt. In insgesamt 148 Fällen, überwiegend bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTT116855 (IMPACT): in 70 von 165 Fällen, 200812: in 56 von 60 Fällen), war die Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht möglich.

Von den insgesamt 218 berechenbaren Interaktionstests resultierten 9 (4,1%) in p-Werten kleiner als 0,05 (8 von 176 in CTT116855 (IMPACT), 1 von 42 in 200812). Unter Berücksichtigung der multiplen Testproblematik ist weder insgesamt, noch in einer der beiden Studien eine auffällige Häufung von statistisch signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$) die über die statistische Erwartung hinausgeht, festzustellen.

Für keinen der untersuchten Endpunkte zeigte sich mehr als ein signifikanter Interaktionstest und für keine Subgruppe wurden mehr als zwei Hinweise auf eine Effektmodifikation festgestellt. Damit ist keine Häufung auf bestimmte Endpunkte bzw. Subgruppen festzustellen.

Von den 9 Subgruppenauswertungen die einen Interaktionstest mit $p < 0,05$ aufwiesen, zeigte sich in 5 Fällen ein in beiden Subgruppen und der Gesamtpopulation gleichgerichteter Effekt.

Dabei traten bei zwei Endpunkten, „Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache“ und „Pneumonien“, in jeweils einer Subgruppe und der Gesamtpopulation, signifikante Behandlungsunterschiede auf.

Von den 4 Subgruppenauswertungen für die kein gleichgerichteter Effekt festgestellt wurde, zeigte sich in 3 Fällen weder in einer der Subgruppen, noch in der Gesamtpopulation ein signifikanter Behandlungseffekt. Einzig für den Endpunkt „CAT Responder“, mit insgesamt geringen Effekten (die Relativen Risiken liegen zwischen 0,82 und 1,04) zeigte sich für männliche Patienten ein signifikanter Vorteil (RR=0,82, p=0,010) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI, während bei den weiblichen Patienten ein minimaler Nachteil (RR=1,04, p=0,728) für FF/UMEC/VI beobachtet wurde. Einschränkend muss festgestellt werden, dass es keine uns bekannte medizinische Rationale für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt CAT Responder gibt.

Insgesamt konnte aus den durchgeführten Interaktionstests für keinen der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen in der ITT-ICS+LABA-Population festgestellt werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Studien des pharmazeutischen Unternehmens

Tabelle 4-146: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekter Vergleich

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Trelegy (FF/UMEC/VI): Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
200109 (2014N198293_00; NCT01957163)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD Behandlung mit FF/VI 100/25 QD (OL) in allen Behandlungsarmen
200110 (2014N198327_00; NCT02119286)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD Behandlung mit FF/VI 100/25 QD (OL) in allen Behandlungsarmen
CTT116853 (116853; NCT02345161)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 QD Budesonid/Formot erol (400/12) QD
CTT116855 (116855; NCT02164513)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	FF/VI 100/25 QD FF/UMEC/VI 100/62,5/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD
200812 (NCT02729051)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), FF/VI (100 mcg/25 mcg QD) + UMEC (62,5 mcg QD)
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Incruse (UMEC) Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
AC4115408 (2011N130819; NCT01387230)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD Placebo QD

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AC4113589 (RM2010/00314; NCT01030965)	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC 125 QD UMEC 250 QD UMEC 500 QD Placebo QD
AC4113073 (RM2009/00680; NCT00950807)	ja	ja	abgeschlossen	14 Tage	UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD UMEC 250 QD UMEC 500 QD UMEC 1000 QD UMEC 62,5 BID UMEC 125 BID UMEC 250 BID TIO 18 QD Placebo QD
AC4115321 (2011N124430; NCT01372410)	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 15,6 QD UMEC 31,25 QD UMEC 62,5 QD UMEC 125 QD UMEC 15,6 BID UMEC 31,25 BID TIO 18 QD Placebo QD
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Studien mit Vilanterol					
B2C111045 (YM2008/00057/00; NCT00606684)	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	VI 3,0 QD VI 6,25 QD VI 12,5 QD VI 25 QD VI 50 QD Placebo
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Relvar (FF/VI) Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
HZC112206 (NCT01053988)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 50/25 QD FF/VI 100/25 QD FF 100 QD VI 25 QD Placebo

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HZC112207 (NCT01054885)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 100/25 QD FF/VI 200/25 QD FF 100 QD FF 200 QD VI 25 QD Placebo
HZC102871 (NCT01009463)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 QD FF/ VI 100/25 QD FF/ VI 200/25 QD VI 25 QD
HZC102970 (NCT01017952)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 QD FF/ VI 100/25 QD FF/ VI 200/25 QD VI 25 QD
HZC110946 (NCT01072149)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 50/25 QD FF/VI 100/25 QD FF/VI 200/25 QD Placebo
HZC111348 (NCT00731822)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 400/25 QD Placebo
HZC113782 (NCT01313676)	ja	ja	abgeschlossen	Erwartete Studiendauer: 14.5-44 Monate	FF/VI 100/25 QD FF 100 QD VI 25 QD Placebo
HZC115151 (NCT01551758))	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/VI 100/25 QD Usual care
HZC102972 (NCT01957150)	ja	ja	laufend	3 Jahre	FF/VI 100/25 QD VI 25 QD
Gemäß Zulassungsdossier Abschnitt 5.3.5: Anoro (UMEC/VI) Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
DB2113359 (2011N130683; NCT01316887)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD Placebo QD
DB2113361 (2011N130134; NCT01313637)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD VI 25 QD Placebo QD

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DB2113373 (2011N130136; NCT01313650)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2114417 (2011N130906; NCT01328444)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2114418 (2011N130900; NCT01323660)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
DB2113374 (2011N128792; NCT01316913)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 125 QD TIO 18 QD
DB2113360 (NCT01316900)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	VI 25 QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC/VI 125/25 QD TIO 18 QD
ZEP117115 (NCT01777334)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 QD Tiotropium

Studie (Dokumentennr. des Studienberichts /alternative Studien ID; NCT Nummer)	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Pharmakokinetik Studien: populationspharmakogenetische Meta-Analysen: Studien mit Relvar (FF/VI)					
HZC112206 HZC112207 HZC110946 HZC111348 HZA102936 ^a (2011N122282_00)	ja	ja	abgeschlossen	Siehe Einzelstudien: HZC112206 HZC112207 HZC110946 HZC111348	Siehe Einzelstudien: HZC112206 HZC112207 HZC110946 HZC111348
Pharmakokinetik Studien: populationspharmakogenetische Meta-Analysen: Studien mit Anoro (UMEC/VI)					
DB2116975 (2012N137814) Meta-Analyse von DB2113361 und DB2113373	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 QD UMEC 125 QD VI 25 QD Placebo QD UMEC/VI 62,5/25 QD UMEC 62,5 QD VI 25 QD Placebo QD
Biopharmazeutische Studien: Bioverfügbarkeit: Studien ohne Prüfpräparat					
RES113817 (2010N104592)	ja	ja	abgeschlossen	2-33 Tage	Kein Arzneimittel als Prüfpräparat (nur Ellipta Device)
RES117178 (2013N184976_00)	ja	ja	abgeschlossen	2-42 Tage	Kein Arzneimittel als Prüfpräparat
UMEC=Umeclidinium, VI=Vilanterol, FF=Fluticasonfuroat, TIO=Tiotropium, BID=zweimal täglich, QD=einmal täglich, OL=open label ^a Da es sich bei der Studienpopulation um gesunde Personen handelt, werden keine Informationen zu Studiendauer und Therapiearmen dargestellt.					

Der Studienstatus ist zum 10.01.2018 abgebildet.

Tabelle 4-147: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
200109 (2014N198293_00; NCT01957163)	E6
200110 (2014N198327_00; NCT02119286)	E6
200812 (NCT02729051)	E3
AC4115408 (2011N130819; NCT01387230)	E6
AC4113589 (RM2010/00314; NCT01030965)	E6
AC4113073 (RM2009/00680; NCT00950807)	E6
AC4115321 (2011N124430; NCT01372410)	E6
B2C111045 (YM2008/00057/00; NCT00606684)	E6
HZC112206 (NCT01053988)	E2
HZC112207 (NCT01054885)	E2
HZC102871 (NCT01009463)	E2
HZC110946 (NCT01072149)	E6
HZC111348 (NCT00731822)	E6
HZC113782 (NCT01313676)	E2
HZC102970 (NCT01017952)	E2
HZC115151 (NCT01551758)	E2
HZC102972 (NCT01957150)	E2
DB2113359 (2011N130683; NCT01316887)	E2

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DB2113361 (2011N130134; NCT01313637)	E2
DB2113373 (2011N130136; NCT01313650)	E2
DB2114417 (2011N130906; NCT01328444)	E6
DB2114418 (2011N130900; NCT01323660)	E6
DB2113374 (2011N128792; NCT01316913)	E2
DB2113360 (NCT01316900)	E2
ZEP117115 (NCT01777334)	E2
HZA102936	E1
DB2116975 (2012N137814)	E2
RES113817 (2010N104592)	E6
RES117178 (2013N184976_00)	E6

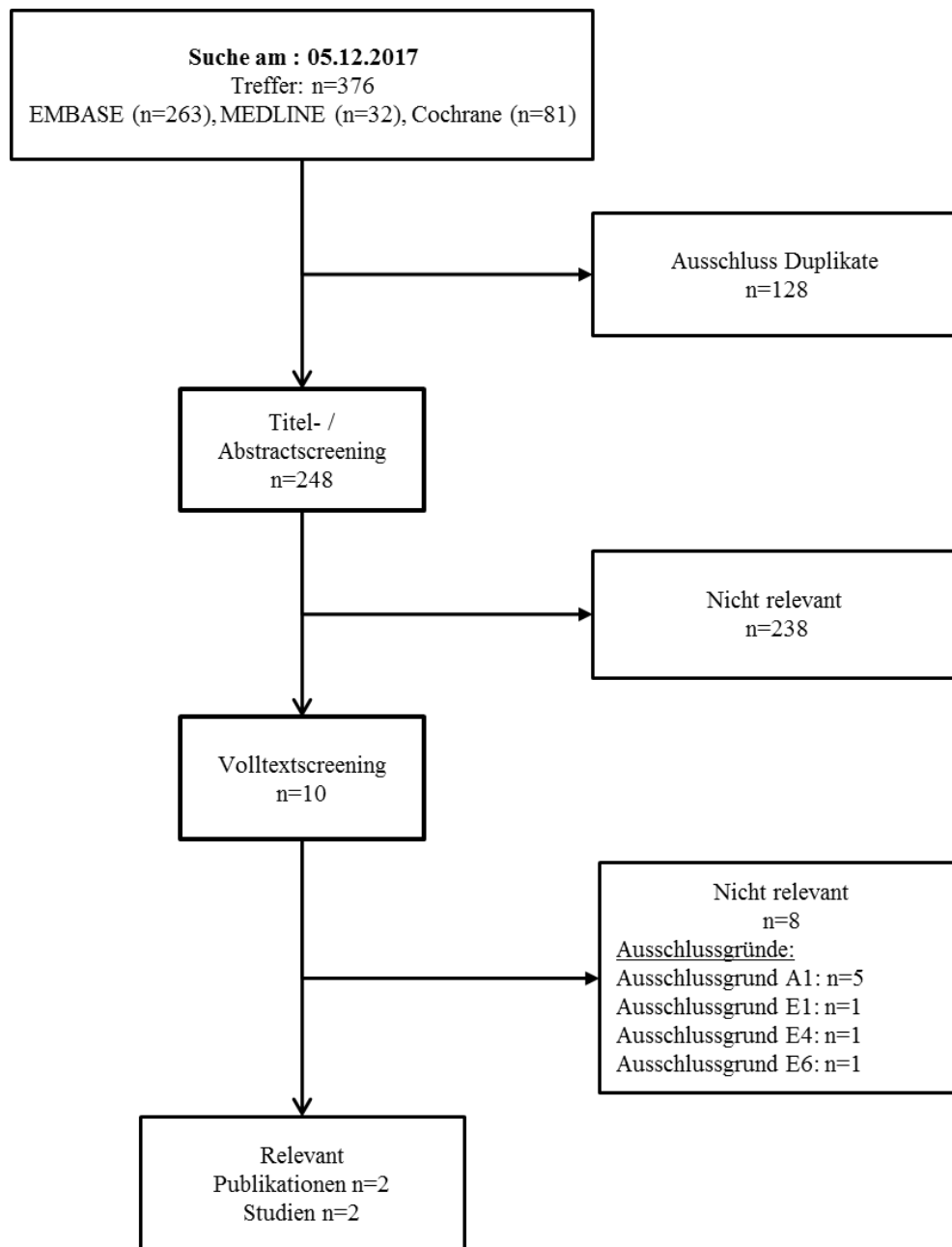
Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekten Vergleich

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 05.12.2017 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. Anhang 4-A beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Eine Übersicht über den Auswahlprozess der Studien ist in der obigen Abbildung dargestellt. Insgesamt wurden 376 Publikationen (einschließlich Duplikate) bzw. 248 Publikationen (nach Ausschluss von Duplikaten) identifiziert. Zwei Reviewer sichteten die Titel und Abstracts der verbliebenen 248

Publikationen unabhängig voneinander. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 10 Publikationen für die Sichtung im Volltext ausgewählt und 238 Publikationen wurden nach dem Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen.

Zwei Reviewer sichteten unabhängig voneinander die ausgewählten 10 Publikationen im Volltext. 8 Publikationen wurden nach dem Volltextscreening aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: Unvollständige Studieninformation (n=5), Patientenpopulation (n=1), Studiendauer (n=1), Endpunkte (n=1).

Insgesamt erfüllten 2 Publikationen (2 Studien) die Ein- und Ausschlusskriterien. In einer Publikation wurde FF/UMEC/VI untersucht, in einer Publikation BDP/FF/GB.

Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-148: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekten Vergleich

Studie (Studienname; NCT-Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Studien für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA				
CTT116855 (IMPACT)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02164513 (³⁸ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> 2013-003075-35 (³⁹ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-003075- 35-NL (⁴⁰ ICTRP, 2017) NCT02164513 (⁴¹ ICTRP, 2017) PER-042-14 (⁴² ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003075-35 (⁴³ PharmNet.Bund, 2017)	ja	nein	abgeschlossen
CTT116853 (FULFIL)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02345161 (⁶⁰ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u>	ja	ja	abgeschlossen

Studie (Studiename; NCT-Nummer)	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
	2013-003073-10 (⁶¹ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-003073-10-IT (⁶² ICTRP, 2015) NCT02345161 (⁴⁹ ICTRP, 2016) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003073-10 (⁶³ PharmNet.Bund, 2016)			
Studien für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA				
CCD-1207-PR-0091 (TRILOGY)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01917331 (⁶⁴ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> 2013-001057-27 (⁶⁵ EUCTR, 2017) <u>WHO ICTRP:</u> NCT01917331 (⁶⁶ ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-001057-27 (⁶⁷ PharmNet.Bund, 2016)	nein	ja	abgeschlossen
CCD-5993AA1-14 (TRIVERSYTI)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT03197818 (⁶⁸ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> n.a. <u>WHO ICTRP:</u> NCT03197818 (⁶⁹ ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> n.a.	nein	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche wurde am 04.12.2017 durchgeführt.

Die Studie CCD-5993AA1-14 (TRIVERSYTI) ist noch nicht abgeschlossen und wird deshalb im Folgenden nicht mehr dargestellt.

Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-149: Studienpool – Studien für indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA						
CTT116855 (IMPACT)	nein	ja	nein	ja (³² GSK, 2018)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02164513 (³⁸ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> 2013-003075-35 (³⁹ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-003075-35-NL (⁴⁰ ICTRP, 2017) NCT02164513 (⁴¹ ICTRP, 2017) PER-042-14 (⁴² ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003075-35 (⁴³ PharmNet.Bund, 2017)	nein
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	nein	ja (⁷⁰ GSK, 2016)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02345161 (⁶⁰ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> 2013-003073-10 (⁶¹ EUCTR, 2016) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-003073-10-IT (⁶² ICTRP, 2015) NCT02345161 (⁴⁹ ICTRP, 2016) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003073-10 (⁶³ PharmNet.Bund, 2016)	ja (⁷¹ Lipson, et al., 2017)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA						
CCD-1207-PR-0091 (TRILOGY)	ja	nein	ja	nein	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01917331 (⁶⁴ clinicaltrials.gov, 2017) <u>EU-CTR:</u> 2013-001057-27 (⁶⁵ EUCTR, 2017) <u>WHO ICTRP:</u> NCT01917331 (⁶⁶ ICTRP, 2017) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-001057-27 (⁶⁷ PharmNet.Bund, 2016)	ja (⁷² Singh, et al., 2016)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der Studie Singh 2016 (TRILOGY) basieren auf der zugehörigen Primärpublikation (⁷²Singh, et al., 2016) und dem Eintrag der Studie in Studienregistern (clinicaltrials.gov und clinicaltrialsregister.eu).

Tabelle 4-150: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CTT116853 (FULFIL)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, parallele Phase IIIa Studie	Diagnose einer COPD Alter ≥ 40 Jahre zu Screening Raucher oder ehemalige Raucher CAT Score ≥ 10 zu Screening Post-Bronchodilatator FEV ₁ % Sollwert <50% ODER Post-Bronchodilatator FEV ₁ % Sollwert <80% und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten Tägliche Erhaltungs- therapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening Post-albuterol/ salbutamol FEV ₁ /FVC <0,70 zu Screening	FF/UMEC/VI (100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg QD): N=911 Budesonid/Formoterol (400 mcg/ 12 mcg BID): N=900	24 Wochen (52 Wochen für Subpopulation)	162 Zentren in 15 Ländern (Russland, Ukraine, Mexiko, Deutschland, Griechenland, Tschechien, Rumänien, Bulgarien, China, Estland, Ungarn, Italien, Polen, Korea, Slowakei) <u>Studienzeitraum:</u> 23.01.2015 – 07.04.2016	<u>Primäre Endpunkte:</u> Veränderung des FEV ₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Moderate und/oder schwere Exazerbation (Jahresrate) (on- treatment) Bewertung der respiratorischen Symptome unter Verwendung des E-RS: COPD (früher: „EXACT-RS“) TDI an Woche 24 Fragen zu täglichen Aktivitäten

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CTT116855 (IMPACT)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase III Studie	ITT Alter ≥40 Jahre Diagnose einer COPD Raucher oder ehemalige Raucher CAT Score ≥10 Post- albuterol/salbutamol FEV ₁ /FVC <0,70 Tägliche Erhaltungs- therapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening Post-Bronchodilatator FEV ₁ % Sollwert <50% und ≥1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten ODER Post-Bronchodilatator 50%≤ FEV ₁ <80% Sollwert und ≥2 moderate Exazerbationen oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten	FF/UMEC/VI (100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg QD): N=4151 FF/VI (100 mcg/ 25 mcg QD): N=4134 UMEC/VI (62,5 mcg/ 25 mcg QD): N=2070	52 Wochen	971 Zentren in 37 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Neuseeland, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich und Vietnam)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Moderate und schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des FEV ₁ (Talspiegel) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Veränderung des SGRQs an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation (on-treatment) schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) Moderate und schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥150 Zellen/mcl (on- treatment) Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥150 Zellen/mcl (on- treatment)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Singh 2016 (TRILOGY)	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert	Erwachsene (>40 J), COPD Assessment Test (CAT) ≥ 10 Baseline Dyspnoe Index (BDI) ≤ 10 FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ $\leq 50\%$ Vorbehandlung mit Kombination von Kortikosteroiden und LAMA oder LABA Mindestens eine moderate oder schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten	Beclometason/ Formoterol (BDP/FF) (n= 681) Glycopyrroniumbromid/ Beclometason/Formoterol (BDP/FF/GB) (n= 687)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen	159 Zentren in 14 Ländern, darunter Argentinien, Mexiko, Rumänien, Russland, Ukraine, Polen, Slowakei, Großbritannien, Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn und Italien <u>Studienzeitraum:</u> 3/2014 – 01/2016	<u>Primäre Endpunkte:</u> Veränderung des FEV ₁ vor Dosisverabreichung (morgens) ausgewertet in Woche 26 im Vergleich zu Baseline Veränderung des FEV ₁ 2 Stunden nach Verabreichung der Dosis ausgewertet in Woche 26 im Vergleich zu Baseline Auswertung des TDI Focal Score in Woche 26 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> FEV ₁ vor Dosisverabreichung an allen anderen Krankenhausvisiten und als Durchschnitt über die gesamte Behandlungsdauer FEV ₁ Response in Woche 26 und 52 (Veränderung in FEV ₁ ≥ 100 ml im Vergleich zu Baseline) Veränderung des FEV ₁ 2 Stunden nach Dosisverabreichung an allen anderen Klinikvisiten TDI Focal Score an allen anderen Klinikvisiten und TDI Responder in Woche 26 und 52 (ein Focal Score von eins

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						oder höher wurde als die minimale klinisch relevante Differenz erachtet) SGRQ Total Score an allen Klinikvisiten SGRQ Responder in Woche 26 und 52 (eine Reduktion des Total Score im Vergleich zu Baseline von ≥ 4 wurde als minimale klinisch relevante Differenz erachtet) Prozentsatz der Tage ohne die Anwendung von Notfallmedikation und die durchschnittliche Anzahl von Sprühstößen pro Tag Moderate bis schwere COPD Exazerbationshäufigkeit während der Behandlungsdauer von 52 Wochen Zeit bis zur ersten moderaten bis schweren COPD Exazerbation

Tabelle 4-151: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD	BUD/FOR 400 mcg/12 mcg BID		In der Run-in-Phase erhielten Patienten weiterhin ihre bestehende Medikation. Als Notfallmedikation war Salbutamol erlaubt.
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD	FF/VI 100 mcg/25 mcg QD	UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg QD	In der Run-in-Phase erhielten Patienten weiterhin ihre bestehende Medikation. Folgende Co-Medikationen wurden in der Run-in-Phase eingesetzt (nicht aufgrund von Exazerbationen): LABA, ICS, LAMA, SABA, SAMA, Xanthine, Sauerstoff, Mukolytika, andere COPD-Medikation, PED-4-Inhibitoren, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Antiinfektiva, systemische Kortikosteroide, Nedocromil- oder Cromolyn-Natrium, Depot-Kortikosteroide. Als Notfallmedikation war Salmeterol erlaubt.
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB 100 mcg/6 mcg/12,5 mcg je zwei Betätigungen eines Druck-Dosierinhalators BID	BDP/FF 100 mcg/6 mcg je zwei Betätigungen eines Druck- Dosierinhalators BID		Behandlung in der Run-in-Phase: Beclometason 100 mcg und Formoterol 6 mcg, je zwei Betätigungen eines Druck-Dosierinhalators BID Als Notfallmedikation war es Patienten erlaubt Salbutamol (100 mcg pro Betätigung) einzunehmen

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

Tabelle 4-152: Charakterisierung der Studienpopulation für den indirekten Vergleich – Studien für den indirekten Vergleich

Studie (Population) Gruppe	N	Alter		Geschlecht		Region	
		<65 Jahre n (%)	≥65 Jahre n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	Europäische Union(EU) + Nord Amerika (NA) n (%)	Rest der Welt (ROW) n (%)
CTT116853 (FULFIL) (ITT)							
FF/UMEC/VI	911	434 (48)	477 (52)*	678 (74)	233 (26)	549 (60)*	362 (40)*
BUD/FOR	899	467 (52)	432 (48)*	663 (74)	236 (26)	545 (61)*	354 (39)*
CTT116855 (IMPACT) (ITT)							
FF/UMEC/VI	4151	1886 (45)	2265 (55)*	2766 (67)	1385 (33)	2323 (56)*	1828 (44)*
UMEC/VI	2070	962 (46)	1108 (54)*	1356 (66)	714 (34)	1160 (56)*	910 (44)*
FF/VI	4134	1876 (45)	2258 (55)*	2748 (66)	1386 (34)	2320 (56)*	1814 (44)*
* Eigene Berechnungen							
Quellen: (³² GSK, 2018: Tabellen 1.07, 1.13; ⁷⁰ GSK, 2016: Tabellen 1.12, 1.08)							

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

Studie (Population) Gruppe	N	Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterien)			COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening n (%)	
		Stufe I – II n (%)	Stufe III – IV n (%)	Missing n (%)	<2 moderate und keine schwere Exazerbation	≥2 moderate oder ≥1 schwere Exazerbation
CTT116853 (FULFIL) (ITT)						
FF/UMEC/VI	911	298 (33)*	610 (67)*	3 (<1)*	418 (46)	493 (54)
BUD/FOR	899	292 (32)*	605 (67)*	2 (<1)*	421 (47)	478 (53)
CTT116855 (IMPACT) (ITT)						
FF/UMEC/VI	4151	1545 (37)*	2600 (63)*	7 (<1)*	1198 (29)	2953 (71)
UMEC/VI	2070	733 (35)*	1336 (65)*	1 (<1)*	616 (30)	1454 (70)
FF/VI	4134	1463 (35)*	2670 (65)*	1 (<1)*	1242 (30)	2892 (70)
*Eigene Berechnungen Quellen: ³² GSK, 2018: Tabellen 1.53, 1.56; ⁷⁰ GSK, 2016: Tabelle 1.38)						

Tabelle 4-153: Charakterisierung der Studienpopulation für den indirekten Vergleich – Studien für den indirekten Vergleich

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre, Mittelwert (SD))	Geschlecht w/m n (%)	Raucher n (%)	Ehemaliger Raucher n (%)	Krankheitsdauer der COPD (Mittelwert (SD))	FEV ₁ nach Verabreichung (Mittelwert (SD), in Liter)
Singh 2016 (TRILOGY)							
BDP/FF (ITT-Population)	680	63,3 (8,2)	153 (23) / 527 (77)	318 (47)	362 (53)	7,7 (6,0)	1,10 (0,33)
BDP/FF/GB (ITT-Population)	687	63,8 (7,9)	178 (26) / 509 (74)	323 (47)	364 (53)	7,7 (5,8)	1,11 (0,32)

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

Studie Gruppe	N	FEV ₁ geschätzter Anteilswert (Mittelwert (SD))	Verhältnis FEV ₁ /FVC vor Verabreichung (Mittelwert (SD))	FVC nach Verabreichung (Mittelwert (SD), in Liter)	BMI (kg/m ² , Mittelwert (SD))	Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation innerhalb des letzten Jahres n (%)	Anteil Reversibilität (Mittelwert (SD))
Singh 2016 (TRILOGY)							
BDP/FF (ITT-Population)	680	36,2 (8,6)	0,41 (0,11)	2,75 (0,76)	26,4 (5,3)	680 (100)	10,4 (14,1)
BDP/FF/GB (ITT-Population)	687	36,9 (8,4)	0,42 (0,11)	2,73 (0,76)	26,3 (7,9)	687 (100)	10,4 (14,2)

Studie Gruppe	N	Komorbiditäten					
		Bluthochdruck n (%)	Ischämische Herzkrankheit n (%)	Myokardischämie n (%)	Koronare Herzkrankheit n (%)	Angina pectoris n (%)	Ischämische Kardiomyopathie n (%)
Singh 2016 (TRILOGY)							
BDP/FF (ITT-Population)	680	382 (56)	173 (25)	92 (14)	58 (9)	43 (6)	6 (1)
BDP/FF/GB (ITT-Population)	687	404 (59)	172 (25)	91 (13)	66 (10)	44 (6)	3 (<1)

Studie Gruppe	N	Komorbiditäten					
		Myokardinfarkt n (%)	Diabetes n (%)	Herzinsuffizienz n (%)	Hypercholesterinämie n (%)	Respiratorische Insuffizienz n (%)	Gastritis n (%)
Singh 2016 (TRILOGY)							
BDP/FF (ITT-Population)	680	0	89 (13)	86 (13)	41 (6)	45 (7)	30 (4)
BDP/FF/GB (ITT-Population)	687	2 (<1)	90 (13)	73 (11)	45 (7)	35 (5)	36 (5)

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

Studie Gruppe	N	Komorbiditäten			
		Benigne Prostatahyperplasie n (%)	Cor pulmonale n (%)	Dyspnoe Index Score (Mittelwert (SD))	CAT score (Mittelwert (SD))
Singh 2016 (TRILOGY)					
BDP/FF (ITT-Population)	680	42 (6)	25 (4)	5,45 (1,82)	20,8 (5,7)
BDP/FF/GB (ITT-Population)	687	24 (3)	39 (6)	5,27 (1,81)	20,8 (5,9)

Beschreiben sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden die Studien CTT116853 (FULFIL), CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen, deren Design im Folgenden beschrieben wird. Alle drei Studien waren multizentrische RCTs mit doppelter Verblindung. Die Anzahl der Zentren reichte von 21 (CTT116853 (FULFIL), Gesamtpatientenzahl der ITT-Population N=1810), 159 (Singh 2016 (TRILOGY), N=1367), bis 971 (CTT116855 (IMPACT)) die mit N=8285 (Behandlungsarme FF/UMEC/VI und FF/VI) auch die meisten Patienten einschloss. Die Behandlungsdauer betrug 24 bzw. 52 Wochen in den ITT- und EXT-Populationen der CTT116853 (FULFIL) und 52 Wochen in den ITT-Populationen der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY). In der CTT116853 (FULFIL) erlitten bis zu 70% der Patienten im vorherigen Jahr mindestens eine Exazerbation, während es in der Singh 2016 (TRILOGY) aufgrund des entsprechenden Einschlusskriteriums 100% waren. In der CTT116855 (IMPACT) wurde dagegen der Prozentsatz der Patienten erfasst, bei denen es im vergangenen Jahr zu mindestens zwei Exazerbationen kam; dieser betrug 55%. Der Baseline-COPD-Schweregrad wurde in der CTT116853 (FULFIL) anhand der GOLD-Skala erfasst und reichte von einem moderaten bis sehr schweren Krankheitszustand. Im Gegensatz hierzu wurde in den Studien Singh 2016 (TRILOGY) und CTT116855 (IMPACT) der FEV₁-Wert als Indikator für die Schwere der Erkrankung herangezogen. Dieser hatte in beiden Studienpopulationen unter 50% des Sollwertes zu liegen. In die CTT116855 (IMPACT) wurden jedoch auch Patienten eingeschlossen, deren FEV₁-Wert zwischen 50% und 80% des Sollwertes lag, falls diese mindestens eine schwere oder zwei moderate Exazerbationen im vorigen Jahr hatten, was auch für eine moderate bis sehr schwere COPD sprach. Trotz der unterschiedlichen Erfassungsmethoden konnte davon ausgegangen werden, dass die COPD-Schweregrade in den drei Studien vergleichbar waren.

In der CTT116853 (FULFIL) wurden 66% der Patienten der ITT-Population vor Studieneinschluss mit einer Medikation behandelt, die inhalative Kortikosteroide enthielt. Der entsprechende Prozentsatz in der CTT116855 (IMPACT) lag mit 71% etwas höher. In der Singh 2016 (TRILOGY) erhielten hingegen insgesamt 74% der Patienten vor Studieneinschluss inhalative Kortikosteroide in einem Kombinationspräparat. Während des Studienverlaufs erlaubten alle drei Studien den Einsatz der Notfallmedikation Salbutamol. Die CTT116853 (FULFIL) erlaubte zusätzlich die Verabreichung von Kortikosteroiden als orale Gabe oder Injektion im Falle eines Auftretens von Exazerbationen und/oder Pneumonie.

Die Patientencharakteristika bei Baseline waren in den drei Studien vergleichbar; die Unterschiede in mittlerem Alter (ca. 64-65 Jahre), Geschlechterverteilung (ca. 70% Männer) und FEV₁-Werten vor und nach der Inhalation (ca. 1200-1300ml) waren als gering anzusehen. Die mittlere Krankheitsdauer in der CTT116853 (FULFIL) und der Singh 2016 (TRILOGY) betrug ca. 8 Jahre und wurde in der CTT116855 (IMPACT) nicht berichtet. Der Prozentsatz der Raucher lag etwas niedriger bei ca. 35% in der CTT116855 (IMPACT) im Vergleich zu 44%

in der CTT116853 (FULFIL) und 47% in der Singh 2016 (TRILOGY). Der mittlere BMI in allen Studien betrug 27 kg/m². Bis zu 72% der Patienten in der CTT116853 (FULFIL) litten an Komorbiditäten, während es in der Singh 2016 (TRILOGY) bis zu 86% waren. In der CTT116855 (IMPACT) wurden diese nicht berichtet. Anhand der geringen Unterschiede in den genannten Kovariablen ließ sich schlussfolgern, dass klinische Heterogenität keine wesentliche Rolle spielte. Statistische Heterogenität zwischen der CTT116855 (IMPACT) und der CTT116853 (FULFIL), die meta-analytisch zusammengefasst wurden, wurde auf Endpunktebene mit Hilfe der Q-Statistik bewertet; Random-Effects-Modelle wurden bei nachgewiesener statistischer Heterogenität verwendet, um die Variabilität zwischen den Studien zu berücksichtigen.

Die ICS/LABA-Studienarme enthielten in den drei Studien folgende Wirkstoffkombinationen: In der CTT116853 (FULFIL) wurde das inhalative Kortikosteroid Budesonid verabreicht, während in der Singh 2016 (TRILOGY) mit Beclometason behandelt wurde. Patienten in der CTT116855 (IMPACT) erhielten hingegen Fluticasonfuroat. Die LABA-Behandlung bestand in den Studien CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY) aus Formoterol, während in der CTT116855 (IMPACT) Vilanterol verwendet wurde. Diese Wirkstoffkombinationen wurden als vergleichbar in Bezug auf Wirkung und Verträglichkeit angesehen.

Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien CTT116853 (FULFIL), CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) entsprachen der zugelassenen Darreichungsform und die Studienpopulationen der drei Studien stimmten weitestgehend mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet überein.

Zusammenfassend wurde mit dieser Selektion, unter Berücksichtigung der geforderten Homogenität, die bestmögliche verfügbare Evidenz für den adjustierten Vergleich eingeschlossen. Für alle drei Studien wurde von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-154: Verzerrungspotential auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

CTT116853 (FULFIL)

Die Studie CTT116853 (FULFIL) wurde multizentrisch, randomisiert und doppelblind durchgeführt. Die Patienten in den 3 Behandlungsarmen wurden jeweils parallel behandelt. Das Studiendesign erfüllt damit alle Voraussetzungen für ein niedriges Verzerrungspotential.

Alle Auswertungen basierten auf der ITT-Population. Weiterhin gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft.

CTT116855 (IMPACT)

Die Studie CTT116855 (IMPACT) wurde multizentrisch, randomisiert und doppelblind durchgeführt. Die Patienten in den 3 Behandlungsarmen wurden jeweils parallel behandelt. Das Studiendesign erfüllt damit alle Voraussetzungen für ein niedriges Verzerrungspotential.

Alle Auswertungen basierten auf der ITT-Population. Weiterhin gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft.

Singh 2016 (TRILOGY)

Die Studie Singh 2016 (TRILOGY) ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die vom pharmazeutischen Unternehmen Chiesi Farmaceutici initiiert und finanziert wurde. Die Randomisierung erfolgte durch eine

„Interactive Response Technology“ (IRT) eines externen Dienstleisters - ein automatisiertes und zentralisiertes Verfahren, das den gegenwärtigen Qualitätsanforderungen entspricht.

Alle Auswertungen basierten auf der ITT-Population die gleichzeitig der Population für die Auswertung sicherheitsrelevanter Endpunkte (safety population) entsprach.

Alle spezifizierten Endpunkte werden berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	TDI	TDI Responder
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	ja	ja
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja
Singh 2016 (TRILOGY)	ja	ja	ja	ja

Studie	SGRQ	SGRQ Responder	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	ja	ja
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja
Singh 2016 (TRILOGY)	ja	ja	ja	ja

Studie	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	FEV ₁ (Talspiegel)	FEV ₁ Responder
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	ja
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja
Singh 2016 (TRILOGY)	ja	ja	ja

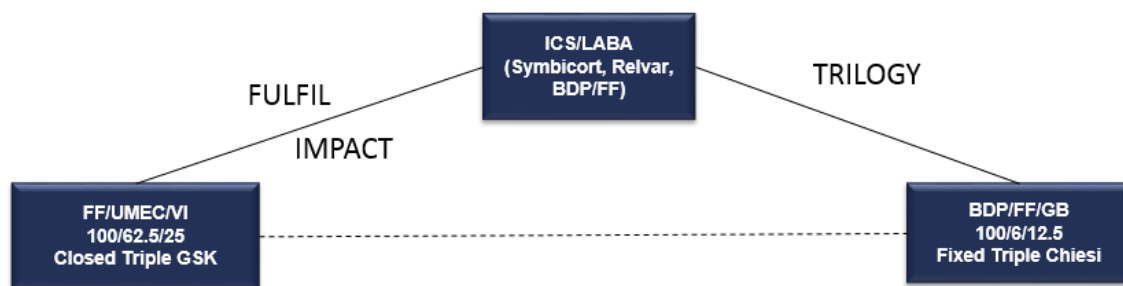


Abbildung 4-10: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien des indirekten Vergleichs

Die Netzwerkstruktur beinhaltet für jeden Endpunkt die Behandlungen FF/UMEC/VI, BDP/FF/GB und den Brückenkompator ICS/LABA. Die Netzwerkstruktur ist für alle Endpunkte identisch und wird folglich nur in diesem Abschnitt dargestellt.

4.3.2.1.3.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

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

Tabelle 4-157: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	Der patientenrelevante Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse von Beginn der Behandlungsphase bis zum Follow-Up Kontakt ausgewertet. Die Auswertung wurde für die 24-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (EXT) verlängerte, 52-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.
CTT116855 (IMPACT)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität, operationalisiert als tödliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) das während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten ist, wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Ein tödliches SUE wurde als während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten gewertet, wenn der Beginn des Ereignisses im Zeitraum zwischen dem Start der Studienmedikation und dem Ende der Studienmedikation + 1 Tag stattgefunden hat.
Singh 2016 (TRILOGY)	Es wurden alle Todesfälle in der Studienpopulation bis zum Studienabbruch oder zum Studienende nach Woche 52 berichtet. Mortalität wurde nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erfasst. Nach Einschätzung der Studienärzte gab es bei keinem der Fälle einen Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Todesfall.

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

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

Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurden die Endpunkte verblindet erhoben. Die Verblindung wurde bis zum Studienabbruch beibehalten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	
	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
CTT116853 (FULFIL)		
Population	ITT	
N	911	899
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	
Tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	4 (<1)	6 (1)
Odds Ratio	0,66	
95% Untere Konfidenzschranke	0,18	
95% Obere Konfidenzschranke	2,33	
p-Wert	0,5154	
Relatives Risiko	0,66	
95% Untere Konfidenzschranke	0,19	
95% Obere Konfidenzschranke	2,32	
p-Wert	0,5154	
Absolute Risikoreduktion	-0,0023	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,0091	
95% Obere Konfidenzschranke	0,0046	
p-Wert	0,5128	
Population	EXT	
N	210	220
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	2 (1)	1 (1)
Odds Ratio	2,11	
95% Untere Konfidenzschranke	0,19	
95% Obere Konfidenzschranke	23,40	
p-Wert	0,5444	
Relatives Risiko	2,10	
95% Untere Konfidenzschranke	0,19	
95% Obere Konfidenzschranke	22,94	
p-Wert	0,5446	
Absolute Risikoreduktion	0,0050	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,0109	
95% Obere Konfidenzschranke	0,0208	
p-Wert	0,5384	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	
	Tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	68 (2) 76 (2)
	Odds Ratio	0,89
	95% Untere Konfidenzschranke	0,64
	95% Obere Konfidenzschranke	1,24
	p-Wert	0,4858
	Relatives Risiko	0,89
	95% Untere Konfidenzschranke	0,64
	95% Obere Konfidenzschranke	1,23
	p-Wert	0,4858
	Absolute Risikoreduktion	-0,0020
	95% Untere Konfidenzschranke	-0,0076
	95% Obere Konfidenzschranke	0,0036
	p-Wert	0,4856
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	681
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	15 (2)	16 (2)
	Odds Ratio	0,93
	95% Untere Konfidenzschranke	0,45
	95% Obere Konfidenzschranke	1,89
	p-Wert	0,8365
	Relatives Risiko	0,93
	95% Untere Konfidenzschranke	0,46
	95% Obere Konfidenzschranke	1,86
	p-Wert	0,8365
	Absolute Risikoreduktion	-0,0017
	95% Untere Konfidenzschranke	-0,0174
	95% Obere Konfidenzschranke	0,0141
	p-Wert	0,8365
Statistische Methode	Das Odds Ratio und das Relative Risiko wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.	
Quellen: ³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) traten in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population 15 Todesfälle (2,18%) unter BDP/FF/GB Behandlung auf, während es zu 16 Todesfällen (2.35%) unter ICS/LABA Behandlung kam. Keiner der Todesfälle wurde nach der Beurteilung der Studienärzte durch die Studienmedikation verursacht.

Alle Odds Ratios und alle Relativen Risiken liegen nahe bei 1, die absoluten Risikoreduktionen nahe bei 0. Diese Ergebnisse sprechen für eine ähnliche Anzahl an Todesfällen in den FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB-Behandlungsgruppen im Vergleich zur LABA/ICS-Behandlungsgruppe. Dies gilt für alle drei Studien. Die Gruppenunterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurde eine Meta-Analyse für die ITT-Populationen der drei Studien mit Beobachtungszeiträumen von 24 (CTT116853 (FULFIL) und 52 Wochen (CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY)) durchgeführt. Zusätzlich wurde die EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) mit einem Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in einer zweiten Meta-Analyse berücksichtigt. In keiner der Meta-Analysen konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher wurden ausschließlich Fixed-Effects-Modelle verwendet. Das Relative Risiko und das Odds Ratio wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – ITT-Population

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Relatives Risiko	Odds Ratio	Absolute Risikoreduktion	Relatives Risiko	Odds Ratio	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,93 (0,46; 1,86)	0,93 (0,45; 1,89)	-0,0017 (-0,0174; 0,0141)	0,87 (0,64; 1,20)	0,87 (0,63; 1,20)	-0,0021 (-0,0068; 0,0027)
p-Wert	0,8365	0,8365	0,8365	0,4002	0,4002	0,3999
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,6481	0,6498	0,9455
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA. Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. RR und OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.					
NBB=Nicht berechenbar						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen.						

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – EXT-Population

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Relatives Risiko	Odds Ratio	Absolute Risikoreduktion	Relatives Risiko	Odds Ratio	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,93 (0,46; 1,86)	0,93 (0,45; 1,89)	-0,0017 (-0,0174; 0,0141)	0,91 (0,66; 1,25)	0,90 (0,65; 1,25)	-0,0017 (-0,0071; 0,0037)
p-Wert	0,8365	0,8365	-0,8365	0,5479	0,5479	0,5478
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,4877	0,4869	0,4072

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich	
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA. Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. Das RR und die OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.
NBB=Nicht berechenbar [a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. [b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen.	

In der ITC für die ITT-Populationen der drei Studien zeigen das Relative Risiko und das Odds Ratio für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB eine geringere Rate an Todesfällen unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Die absolute Risikoreduktion zeigt eine geringfügig höhere Anzahl an Todesfällen bei Patienten, die mit FF/UMEC/VI behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-162: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – ITT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Relatives Risiko	Odds Ratio	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,94 (0,44; 2,02)	0,94 (0,43; 2,05)	0,0004 (-0,0169; 0,0161)
p-Wert	0,8747	0,8763	0,9628

In der ITC unter Berücksichtigung der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) zeigen das Relative Risiko und das Odds Ratio für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB eine geringfügig niedrigere Rate an Todesfällen unter der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Die absolute Risikoreduktion zeigt eine geringfügig höhere Anzahl an Todesfällen bei Patienten, die mit FF/UMEC/VI behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-163: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) –EXT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Relatives Risiko	Odds Ratio	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,98 (0,45; 2,10)	0,98 (0,45; 2,14)	0,000 (-0,0167; 0,0167)
p-Wert	0,9489	0,9500	0,9998

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-164: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

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

Tabelle 4-165: Operationalisierung von moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albutamol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide, und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz mit und ohne Hospitalisierung. COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert.</p> <p>Der Studienzeitraum für die Dokumentation von COPD Exazerbationen reichte vom Beginn der Studie (Pre-Screening, Visite 0) bis zur Beendigung der Follow-Up Studienphase.</p> <p>Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate der moderaten/schweren COPD Exazerbationen dargestellt.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate der moderaten/schweren COPD Exazerbationen dargestellt:</p>
Singh 2016 (TRILOGY)	<p>Daten des EXACT-PRO Fragebogens wurden verwendet, um die Diagnostik potentieller COPD Exazerbationen zu optimieren. Hierzu wurde ein Programm erstellt, das Kliniker im Falle einer Exazerbation alarmiert. Patienten wurden angewiesen, sich im Falle einer COPD Exazerbation an den Studienarzt zu wenden. Daten wurden über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen erfasst. Eine moderate/schwere COPD Exazerbation lag nach Definition vor, wenn eine Verschlechterung der Atemwegsbeschwerden eines Patienten laut behandelndem Arzt eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika und/oder eine Hospitalisierung erforderte. COPD Exazerbationen wurden anhand der Richtlinien der EMA und des Komitees für Medizinprodukte zur Anwendung am Menschen als moderat oder schwer klassifiziert. Eine schwere COPD Exazerbation lag vor, wenn eine Hospitalisierung erforderlich war oder der Patient verstarb.</p>

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

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

Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-167: Ergebnisse für moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	
	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
CTT116853 (FULFIL)		
Population	ITT	
N	911	899
Erhebungszeitraum	24 Wochen	
Gesamtanzahl Personenjahre unter Risiko	407,0	389,3

Studie	Ergebnisse für moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren COPD Exazerbation, n	95	126
Jahresrate moderater/schwerer COPD Exazerbationen	0,22	0,34
Exazerbationsratenverhältnis	0,65	
95% Untere Konfidenzschranke	0,49	
95% Obere Konfidenzschranke	0,86	
p-Wert	0,0021	
Exazerbationeratendifferenz	-0,1200	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,2570	
95% Obere Konfidenzschranke	0,0170	
p-Wert	0,0860	
Population	EXT	
N	210	220
Erhebungszeitraum	52 Wochen	
Gesamtanzahl Personenjahre unter Risiko	196,9	194,6
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren COPD Exazerbation, n	34	60
Jahresrate moderater/schwerer COPD Exazerbationen	0,20	0,36
Exazerbationsratenverhältnis	0,56	
95% Untere Konfidenzschranke	0,37	
95% Obere Konfidenzschranke	0,85	
p-Wert	0,0057	
Exazerbationsratendifferenz	-0,1600	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,4411	
95% Obere Konfidenzschranke	0,1211	
p-Wert	0,2647	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	52 Wochen	
Gesamtanzahl Personenjahre unter Risiko	3714,9	3457,9
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren COPD Exazerbation, n	1959	2039
Jahresrate moderater/schwerer COPD Exazerbationen	0,91	1,07

Studie	Ergebnisse für moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	
	Exazerbationsratenverhältnis	0,85
	95% Untere Konfidenzschranke	0,79
	95% Obere Konfidenzschranke	0,92
	p-Wert	<0,0001
	Exazerbationsratendifferenz	-0,1600
	95% Untere Konfidenzschranke	-0,2240
	95% Obere Konfidenzschranke	-0,0960
	p-Wert	<0,0001
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	680
Erhebungszeitraum	52 Wochen	
Gesamtanzahl Personenjahre unter Risiko	NB	NB
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren COPD Exazerbation, n	NB	NB
Jahresrate moderater/schwerer COPD Exazerbationen	0,41	0,53
	Exazerbationsratenverhältnis	0,77
	95% Untere Konfidenzschranke	0,65
	95% Obere Konfidenzschranke	0,92
	p-Wert	0,0039
	Exazerbationsratendifferenz	-0,1200
	95% Untere Konfidenzschranke	-0,2776
	95% Obere Konfidenzschranke	0,0376
	p-Wert	0,1357
Statistische Methode	Die Berechnung des Exazerbationsratenverhältnisses und der Exazerbationsratendifferenz erfolgte anhand der Ergebnisse eines Mixed Models für Messwiederholungen unter Berücksichtigung von Kovariablen (CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY)) sowie eines GLM basierend auf der negativen Binomialverteilung (CTT116855 (IMPACT)).	
NB = nicht berichtet		
Quellen: (³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

In der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) traten 43 moderate/schwere Exazerbationen unter FF/UMEC/VI-Behandlung auf, während es unter ICS/LABA-Behandlung zu 76 moderaten/schweren Exazerbation kam.

In der CTT116855 (IMPACT) traten 1959 moderate/schwere Exazerbationen unter FF/UMEC/VI-Behandlung auf, während es unter ICS/LABA-Behandlung zu 2039 moderaten/schweren Exazerbation kam.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde die Anzahl der schweren/moderaten Exazerbationen in den Behandlungsgruppen nicht berichtet. Es lagen lediglich Informationen bzgl. der jährlichen adjustierten Exazerbationsraten vor. Da alle drei Studien diese Information bereithielten, wurde die Analyse aus Konsistenzgründen unter deren Berücksichtigung durchgeführt.

Es wurden in der ITT-Population der CTT116853 (FULFIL) die jährlichen Raten von 0,22 und 0,34 in den FF/UMEC/VI und ICS/LABA-Behandlungsgruppen berücksichtigt. Die jährlichen Exazerbationsraten in der EXT-Population waren ähnlich hoch mit 0,2 und 0,36 in den beiden Gruppen. In der Singh 2016 (TRILOGY) wurden jährliche Raten von 0,41 und 0,53 in den beiden Gruppen geschätzt. In der CTT116855 (IMPACT) lagen diese höher bei 0,91 und 1,07.

Für alle drei Studien zeigen sowohl das Exazerbationsratenverhältnis als auch die Exazerbationsratendifferenz ein geringeres Auftreten von Exazerbationen unter FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB-Behandlung im Vergleich zu ICS/LABA-Behandlung; die dazugehörigen p-Werte der Exazerbationsratenverhältnisse sind statistisch signifikant. Der p-Wert der Exazerbationsratendifferenz ist lediglich in der CTT116855 (IMPACT) signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurden Meta-Analysen durchgeführt. Da moderate/schwere Exazerbationen in der CTT116853 (FULFIL) getrennt für die ITT und EXT-Populationen berichtet werden, werden separate Analysen durchgeführt, die die CTT116853 (FULFIL)-Daten zu Beobachtungszeitpunkten von 24 Wochen (ITT-Population) und 52 Wochen (EXT-Population) berücksichtigen. Für die Studien CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) wurden jeweils die ITT-Populationen mit Beobachtungszeiträumen von 52 Wochen eingeschlossen. Falls statistische Heterogenität in Meta-Analysen nachgewiesen werden kann (p-Wert für Test auf Heterogenität <0.2), werden Random-Effects-Modelle verwendet, die in diesem Falle zu unterschiedlichen Ergebnissen im Vergleich zu Fixed-

Effects-Modellen führen. Das Exazerbationsratenverhältnis wurde nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – ITT-Population CTT116853 (FULFIL)

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich				
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]		Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]	
	Exazerbationsraten verhältnis	Exazerbationsraten differenz	Exazerbationsraten verhältnis	Exazerbationsraten differenz
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,77 (0,65; 0,92)	-0,1200 (-0,2776; 0,0376)	0,77 (0,60; 0,99)	-0,1528 (-0,2108; -0,0948)
p-Wert	0,0039	0,1357	0,0432	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	0,0254	0
I ² (%)	NBB	NBB	70,7	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	0,0649	0,6041
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA. Die Meta-Analyse für das Exazerbationsratenverhältnis basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model. Im Gegensatz dazu wurde bei der Analyse der Exazerbationsratendifferenz keine Heterogenität festgestellt und daher ein Fixed-Effects-Model verwendet.			
NBB=Nicht berechenbar				
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.				
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Daten der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben, die Daten der CTT116855 (IMPACT) in Woche 52.				

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – EXT-Population CTT116853 (FULFIL)

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich				
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]		Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]	
	Exazerbationsraten verhältnis	Exazerbationsraten differenz	Exazerbationsraten verhältnis	Exazerbationsraten differenz
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,77 (0,65; 0,92)	-0,1200 (-0,2776; 0,0376)	0,73 (0,49; 1,08)	-0,1600 (-0,2224; -0,0976)
p-Wert	0,0039	0,1357	0,1144	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	0,0646	0

I ² (%)	NBB	NBB	73,9	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	0,0502	1
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA Die Meta-Analyse für das Exazerbationsratenverhältnis basiert auf einem Random-Effects-Model, während die Exazerbationsratendifferenz mit Hilfe eines Fixed-Effects-Modells geschätzt wurde.			
NBB=Nicht berechenbar [a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben. [b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Daten der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.				

In der ITC für die ITT-Populationen der drei Studien zeigt das Exazerbationsratenverhältnis für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB eine geringfügig geringere Rate an moderaten/schweren Exazerbationen während Verabreichung der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Die Exazerbationsratendifferenz zeigt auch eine geringere Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen bei Patienten, die mit FF/UMEC/VI behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-170: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) –ITT-Population CTT116853 (FULFIL)

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode		
	Exazerbationsratenverhältnis	Exazerbationsratendifferenz
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,998 (0,732; 1,360)	-0,0328 (-0,2008; 0,1351)
p-Wert	0,9890	0,7017

In der ITC auf Basis der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) und der ITT-Populationen der CTT116855 (IMPACT) und der Singh 2016 (TRILOGY) zeigen sowohl das Exazerbationsratenverhältnis als auch die Exazerbationsratendifferenz für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB einen geringeren Anteil an moderaten/schweren COPD Exazerbationen während Verabreichung der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-171: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – EXT-Population CTT116853 (FULFIL)

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode		
	Exazerbationsratenverhältnis	Exazerbationsratendifferenz
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,94 (0,61; 1,45)	-0,04 (-0,2096; 0,1296)
p-Wert	0,7867	0,6438

4.3.2.1.3.3 TDI – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-172: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - TDI

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

Für den Endpunkt TDI liegen zusätzlich zum Beobachtungszeitpunkt 52 Wochen Daten für die Beobachtungszeitpunkte von 24 (CTT116853 (FULFIL)), 26 (Singh 2016 (TRILOGY)) bzw. 28 Wochen (CTT116855 (IMPACT)) vor. Daher werden zwei Meta-Analysen durchgeführt; die Erste berücksichtigt die kürzeren, die Zweite die längeren Zeiträume.

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

Tabelle 4-173: Operationalisierung von TDI

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

CTT116853 (FULFIL)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4 und 24 (und 52 für EXT-Population) vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie an Tag 1 durchgeführt.</p> <p>Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4, 28 und 52 vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie zu V2 durchgeführt (bei Randomisierung).</p> <p>Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Für den Endpunkt TDI wurde eine Subpopulation der ITT, ausgewertet. Diese enthält alle Patienten der Studienzentren aus Ländern für die eine Übersetzung des BDI/TDI Fragebogens vorlag, und für die deshalb eine Erhebung des BDI/TDI gemäß Studienprotokoll geplant war.</p>
Singh 2016 (TRILOGY)	<p>Differenz der Veränderung des TDI Focal Score in Woche 24 und 52 im Vergleich zu Baseline (DFCB) zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie. Diese wurde berechnet als Veränderung des TDI des Interventionsarmes abzüglich der Veränderung des TDI im Kontrollarm der Studie. Eine DFCB >0 indiziert eine Reduzierung des Schweregrades der Dyspnoe im Interventionsarm im Vergleich zum Behandlungsarm. Die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p>

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

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

Tabelle 4-174: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. In der CTT116855 (IMPACT) wurden allerdings nur 96,6% (FF/UMEC/VI) bzw. 91,6% (UMEC/VI) der Patienten der ITT-Population berücksichtigt.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes TDI ergibt sich daher für die Studien CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY) kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Für die Studie CTT116855 (IMPACT) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der nicht berücksichtigten Patienten als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-175: Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für TDI	
	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
CTT 116853 (FULFIL)		
Population	ITT	
N	911	899

Studie	Ergebnisse für TDI	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
DFCB	0,57	
95% Untere Konfidenzschranke	0,30	
95% Obere Konfidenzschranke	0,84	
p-Wert	0,00004	
Population	EXT	
N	210	220
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB	0,34	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,28	
95% Obere Konfidenzschranke	0,96	
p-Wert	0,2835	
CTT 116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
DFCB	0,29	
95% Untere Konfidenzschranke	0,08	
95% Obere Konfidenzschranke	0,50	
p-Wert	0,0065	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB	0,28	
95% Untere Konfidenzschranke	0,05	
95% Obere Konfidenzschranke	0,50	
p-Wert	0,0153	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	680
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 26	
DFCB	0,21	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,09	
95% Obere Konfidenzschranke	0,51	
p-Wert	0,1658	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB	0,21	

Studie	Ergebnisse für TDI	
	95% Untere Konfidenzschranke	-0,11
	95% Obere Konfidenzschranke	0,53
	p-Wert	0,1913
Statistische Methode	Die Auswertung erfolgte anhand der Ergebnisse eines Mixed Models für Messwiederholungen unter Berücksichtigung von Kovariablen (CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY)) sowie eines GLM basierend auf der negativen Binomialverteilung (CTT116855 (IMPACT)).	
Quellen: ⁶³ GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) beträgt die Differenz in der Änderung vom Baselinewert (difference in change from baseline, DFCB) 0.21 nach 26 und 52 Wochen. Hierbei wurden die BDP/FF/GB und die ICS/LABA Behandlung miteinander verglichen. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Singh 2016 (TRILOGY) sind statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu sind die Unterschiede in der CTT 116853 (FULFIL) für den Erhebungszeitraum bis Woche 24 (EXT-Population) und in der CTT 116855 (IMPACT) für beide Erhebungszeiträume statistisch signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurden Meta-Analysen durchgeführt. Da der TDI Focal Score in den drei Studien sowohl für kürzere Beobachtungszeiträume (24+4 Wochen) als auch für längere (52 Wochen) berichtet wird, wurde pro Zeitraum eine Meta-Analyse durchgeführt. In der ersten Meta-Analyse (24+4 Wochen) konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher wurden Random-Effects-Modelle verwendet. In der zweiten Meta-Analyse hingegen konnte keine Heterogenität nachgewiesen werden; folglich wurden Fixed-Effects-Modelle verwendet. Die Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wurde als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI – ITT-Population zu 24+4 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich		
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]	Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]
	Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline	Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,21 (-0,09; 0,51)	0,42 (0,14; 0,69)
p-Wert	0,1658	0,0028
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	0,0241
I ² (%)	NBB	61,3
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	0,1079
Statistische Methoden	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (26 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (28 Wochen). Die Meta-Analyse basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model.	
NBB=Nicht berechenbar		
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 26 erhoben.		
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben, der Wert der CTT116855 (IMPACT) in Woche 28.		

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI – EXT-Population CTT116853 (FULFIL), 52 Wochen und ITT-Population CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY), 52 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich		
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]	Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]
	Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline	Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,21 (-0,11; 0,53)	0,28 (0,07; 0,50)
p-Wert	0,1913	0,0082
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	0
I ² (%)	NBB	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	0,8529
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (52 Wochen), EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen).	
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies nicht von einem Random-Effects-Model. Die Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wird als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.	
NB=Nicht berechenbar		
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.		
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Werte der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.		

In der ITC basierend auf der ITT-Population der drei Studien (kürzerer Beobachtungszeitraum von 24+4 Wochen) zeigt sich ein Unterschied in der Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB von 0,21. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB zugunsten von FF/UMEC/VI ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-178: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI – ITT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der DERSIMONIAN-Methode	
	Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,21 (-0,20; 0,61)
p-Wert	0,3168
Die Werte der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben, die Werte der CTT116855 (IMPACT) in Woche 28 und die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) in Woche 26.	

In der ITC basierend auf der ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) und der Singh 2016 (TRILOGY) (längerer Beobachtungszeitraum von 52 Wochen) und der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) zeigt sich ein Unterschied in der Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline von 0,07 zwischen FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-179: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI – EXT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode	
	Veränderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Baseline
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,07 (-0,30; 0,45)
p-Wert	0,6993
Die Werte der Studien wurden jeweils in Woche 52 erhoben.	

4.3.2.1.3.4 TDI Responder – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – TDI Responder

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

Nach 26 Wochen gab es in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population der Singh 2016 (TRILOGY) 394 (57%) TDI Responder unter BDP/FF/GB und 352 (52%) unter ICS/LABA. Nach 52 Wochen gab es in den beiden Behandlungsgruppen 370 (52%) bzw. 354 (52%) TDI Responder.

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

Tabelle 4-181: Operationalisierung der TDI Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4 und 24 (und 52 für EXT-Population) vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie an Tag 1 durchgeführt. Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert (BDI) vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert (BDI) vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4, 28 und 52 vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie zu V2 durchgeführt (bei Randomisierung). Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert (BDI) vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert. Alle anderen</p>

	<p>Patienten für die mindestens ein Baselinewert (BDI) vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt TDI Responder wurde eine Subpopulation der ITT ausgewertet, da der BDI/TDI Fragebogen nicht in allen Ländern zur Verfügung stand.</p>
Singh 2016 (TRILOGY)	<p>Response für diesen Endpunkt wurde definiert als Zunahme des TDI Focal Score um 1 oder mehr. Dieser Endpunkt wurde in der Singh 2016 (TRILOGY) u.a. zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen gemessen. Für die Responder Analyse des TDI auf Basis der ITT-Population wurde ein logistisches Modell benutzt.</p>

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

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

Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TDI Responder in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-183: Ergebnisse für die TDI Responder aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für TDI Responder	
CTT 116853 (FULFIL)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	903	888
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Responder in Woche 26, n (%)	553 (61)	455 (51)
Odds Ratio	1,50	
95% Untere Konfidenzschranke	1,25	
95% Obere Konfidenzschranke	1,81	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,20	
95% Untere Konfidenzschranke	1,10	
95% Obere Konfidenzschranke	1,30	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,10	
95% Untere Konfidenzschranke	0,05	
95% Obere Konfidenzschranke	0,15	
p-Wert	<0,0001	
Population	EXT	
N	209	218
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Responder in Woche 52, n (%)	110 (53)	101 (46)
Odds Ratio	1,29	
95% Untere Konfidenzschranke	0,88	
95% Obere Konfidenzschranke	1,88	
p-Wert	0,1932	
Relatives Risiko	1,14	
95% Untere Konfidenzschranke	0,94	
95% Obere Konfidenzschranke	1,38	
p-Wert	0,1936	
Absolute Risikoreduktion	0,06	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,03	

Studie	Ergebnisse für TDI Responder	
95% Obere Konfidenzschranke	0,16	
p-Wert	0,1921	
CTT 116855 (IMPACT)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	2029	2014
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Responder in Woche 52, n (%)	730 (36)	591 (29)
Odds Ratio	1,35	
95% Untere Konfidenzschranke	1,19	
95% Obere Konfidenzschranke	1,54	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,23	
95% Untere Konfidenzschranke	1,12	
95% Obere Konfidenzschranke	1,34	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,07	
95% Untere Konfidenzschranke	0,04	
95% Obere Konfidenzschranke	0,10	
p-Wert	<0,0001	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	680
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 26	
Responder in Woche 26, n (%)	394 (57)	352 (52)
Odds Ratio	1,25	
95% Untere Konfidenzschranke	1,01	
95% Obere Konfidenzschranke	1,55	
p-Wert	0,0382	
Relatives Risiko	1,11	
95% Untere Konfidenzschranke	1,01	
95% Obere Konfidenzschranke	1,22	
p-Wert	0,0385	
Absolute Risikoreduktion	0,06	
95% Untere Konfidenzschranke	0,00	
95% Obere Konfidenzschranke	0,11	

Studie	Ergebnisse für TDI Responder	
p-Wert	0,0378	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Responder in Woche 52, n (%)	370 (54)	354 (52)
Odds Ratio	1,07	
95% Untere Konfidenzschranke	0,87	
95% Obere Konfidenzschranke	1,33	
p-Wert	0,5054	
Relatives Risiko	1,03	
95% Untere Konfidenzschranke	0,94	
95% Obere Konfidenzschranke	1,14	
p-Wert	0,5055	
Absolute Risikoreduktion	0,02	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,03	
95% Obere Konfidenzschranke	0,07	
p-Wert	0,5053	
Statistische Methode	Die Berechnung des Odds Ratios und des Relativen Risikos erfolgt anhand der Mantel-Haenszel-Methode	
Quellen: ³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

Alle Odds Ratios sind >1 und sprechen daher für eine größere Anzahl an TDI Respondern in den FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB-Behandlungsgruppen als in der LABA/ICS-Behandlungsgruppe. Dies gilt für alle drei Studien. Die Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant, wenn ein Beobachtungszeitraum von 24 (CT116853 (FULFIL)), 26 (Singh 2016 (TRILOGY)) oder 52 Wochen (CTT 116855 (IMPACT)) berücksichtigt wird.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich der TDI Response bei Behandlung mit FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Da TDI Responder-Daten in zwei Studien (CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY)) sowohl für kürzere Beobachtungszeiträume (24+2 Wochen) als auch für längere (52 Wochen) erhoben wurden, wurde pro Zeitraum eine Meta-Analyse durchgeführt. In der ersten Meta-Analyse (24+2 Wochen) konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher wurden Random-Effects-Modelle verwendet. In der zweiten Meta-Analyse hingegen konnte keine Heterogenität nachgewiesen werden; folglich wurden Fixed-Effects-Modelle verwendet. Die Odds Ratios und Relativen Risiken wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI Responder – ITT-Population 24+4 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,25 (1,01; 1,55)	1,11 (1,01; 1,22)	0,06 (0;0,11)	1,5 (1,25; 1,81)	1,20 (1,10; 1,30)	0,10 (0,05; 0,15)
p-Wert	0,0382	0,0385	0,0378	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (26 Wochen) und ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen).					
	Da pro Behandlung nur Studiendaten jeweils einer Studie vorlagen, konnten keine Ergebnisse gepoolt werden und folglich liegt keine Heterogenität vor.					
NBB=Nicht berechenbar						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 26 erhoben.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurde die Studie CTT116853 (FULFIL) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben.						

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; TDI Responder –EXT-Population CTT116853 (FULFIL) (52 Wochen) und ITT-Population CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (52 Wochen)

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,07 (0,87; 1,33)	1,03 (0,94; 1,14)	0,02 (-0,03; 0,07)	1,35 (1,19; 1,52)	1,21 (1,12; 1,32)	0,07 (0,04; 0,09)
p-Wert	0,5054	0,5055	0,5053	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,8077	0,4782	0,9475
Statistische Methode	<p>ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (52 Wochen), EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen).</p> <p>Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies nicht von einem Random-Effects-Model. Das Odds Ratio und Relative Risiko werden nach der Methode von Mantel-Haenszel berechnet.</p>					
<p>NBB=Nicht berechenbar</p> <p>[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.</p> <p>[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Werte der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.</p>						

In der ITC basierend auf der ITT-Population der zwei Studien CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY) (Beobachtungszeitraum 24+2 Wochen) zeigen das Relative Risiko und das Odds Ratio einen höheren Anteil an TDI Respondern unter der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Die absolute Risikoreduktion zeigt ebenfalls eine höhere Anzahl an TDI Respondern bei Patienten, die mit FF/UMEC/VI behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-186: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI Responder – ITT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	TDI Responder		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,20 (0,90; 1,59)	1,08 (0,95; 1,23)	0,04 (-0,03; 0,11)
p-Wert	0,2085	0,2434	0,2149
Die Werte der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben und die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) in Woche 26.			

In der Analyse basierend auf den ITT-Populationen der zwei Studien CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (Beobachtungszeitraum 52 Wochen) und der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) (52 Wochen) zeigen das Relative Risiko und das Odds Ratio einen höheren Anteil an TDI Respondern bei der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Die absolute Risikoreduktion zeigt eine höhere Anzahl an TDI Respondern bei Patienten, die mit FF/UMEC/VI behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant für das OR und die absolute Risikoreduktion ($p \geq 0,05$). Die Ergebnisse für das RR zeigen dagegen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-187: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; TDI Responder – EXT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	TDI Responder		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,25 (0,98; 1,60)	1,17 (1,03; 1,33)	0,05 (-0,01; 0,11)
p-Wert	0,0736	0,0154	0,1147
Die Werte der Studien wurden jeweils in Woche 52 erhoben.			

4.3.2.1.3.5 SGRQ – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - SGRQ

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) betrug die Differenz in der Abweichung des SGRQ vom Baseline in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population -1.96 und -1.72 für die Beobachtungszeiträume von 26 und 52 Wochen. Ein niedriger SGRQ Wert repräsentiert geringere gesundheitliche Einschränkungen von COPD-Patienten.

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

Tabelle 4-189: Operationalisierung von SGRQ

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde durch den Patienten selbstständig online im eDiary ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline sowie in den Wochen 4 und 24 (und 52 für EXT-Population) jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ wurde für Woche 24 (52 für EXT-Population) im Vergleich zu Baseline ausgewertet.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline sowie in den Wochen 4, 28 und 52 jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ wurde für V7 (Woche 52) im Vergleich zu Baseline ausgewertet.</p>

Singh 2016 (TRILOGY)	Keine genaueren Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes. Der SGRQ Total Score wurde an allen Klinikvisiten erhoben. Die Analyse umfasst die ITT-Population. Die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgte mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
-----------------------------	--

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

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

Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. In der CTT116855 (IMPACT) wurden allerdings nur 96,1% (FF/UMEC/VI) bzw. 93,3% (UMEC/VI) der Patienten der ITT-Population berücksichtigt.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ ergibt sich daher für die Studien CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY) kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Für die

CTT116855 (IMPACT) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der nicht berücksichtigten Patienten als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-191: Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für SGRQ	
CTT116853 (FULFIL)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	911	899
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
DFCB	-2,20	
95% Untere Konfidenzschranke	-3,45	
95% Obere Konfidenzschranke	-0,95	
p-Wert	0,0006	
Population	EXT	
N	210	220
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB	-2,70	
95% Untere Konfidenzschranke	-5,52	
95% Obere Konfidenzschranke	0,12	
p-Wert	0,0608	
CTT116855 (IMPACT)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
DFCB	-2,12	
95% Untere Konfidenzschranke	-2,87	
95% Obere Konfidenzschranke	-1,37	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB	-1,80	
95% Untere Konfidenzschranke	-2,46	
95% Obere Konfidenzschranke	-1,13	
p-Wert	<0,0001	

Studie	Ergebnisse für SGRQ	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	680
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 26	
DFCB	-1,96	
95% Untere Konfidenzschranke	-3,48	
95% Obere Konfidenzschranke	-0,45	
p-Wert	0,0112	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB	-1,72	
95% Untere Konfidenzschranke	-3,23	
95% Obere Konfidenzschranke	-0,21	
p-Wert	0,0252	
Statistische Methode	Die Änderungen vom Baselinewert wurden anhand der Ergebnisse eines Mixed Modells für Messwiederholungen unter der Berücksichtigung von Kovariablen (CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY)) sowie eines GLM basierend auf der negativen Binomialverteilung (CTT116855 (IMPACT)) berechnet.	
NB=Nicht berichtet, DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline		
Quellen: ³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Singh 2016 (TRILOGY) (BDP/FF/GB versus ICS/LABA) sind statistisch signifikant. Die Unterschiede sind in der CTT 116853 (FULFIL) für den Erhebungszeitraum bis Woche 24 und in der CTT 116855 (IMPACT) für beide Erhebungszeiträume statistisch signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurden Meta-Analysen durchgeführt. Da der SGRQ in den drei Studien sowohl für kürzere Beobachtungszeiträume (24+4 Wochen) als auch für längere (52 Wochen) berichtet wird, wird pro Zeitraum eine Meta-Analyse durchgeführt. In beiden Meta-Analysen konnte keine statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher werden Fixed-Effects-Modelle verwendet. Die Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wird als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SQRQ – 24+4 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich		
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]	Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]
	DFCB	DFCB
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	-1,96 (-3,48; -0,45)	-2,14 (-2,78; -1,50)
p-Wert	0,0112	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	0
I ² (%)	NBB	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	0,9124
Statistische Methode	<p>ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (26 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (28 Wochen).</p> <p>Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies nicht von einem Random-Effects-Model. Die Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wird als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.</p>	
<p>DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline, NBB=Nicht berechenbar</p> <p>[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 26 erhoben.</p> <p>[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben, für die CTT116855 (IMPACT) standen keine Werte in Woche 28 zur Verfügung.</p>		

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SGRQ – 52 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich		
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]	Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]
	DFCB	DFCB
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	-1,72 (-3,23; -0,21)	-1,85 (-2,50; -1,20)
p-Wert	0,0252	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	0
I ² (%)	NBB	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	0,5430
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population für die CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (alle 52 Wochen)	
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies nicht von einem Random-Effects-Model. Die Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wird als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.	
DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline, NB=Nicht berichtet		
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.		
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Werte der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.		

In der ITC basierend auf den ITT-Populationen der drei Studien (kürzerer Beobachtungszeitraum von 24+4 Wochen) zeigt die Differenz der Veränderungen des SGRQ von -0,18 eine geringere Einschränkung des Wohlbefindens der COPD-Patienten unter der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

Tabelle 4-194: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ – 24+4 Wochen

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode	
	Veränderung des SGRQ im Vergleich zu Baseline
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	-0,18 (-1,82; 1,46)
p-Wert	0,8307
Die Werte der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben, die Werte der CTT116855 (IMPACT) in Woche 28 und die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) in Woche 26.	

In der ITC basierend auf den ITT-Populationen der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) und der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) (längerer Beobachtungszeitraum von 52 Wochen) zeigt die Differenz der Veränderungen des SGRQ von -0,13 ebenfalls eine geringere Einschränkung des Wohlbefindens der COPD-Patienten unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-195: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ – 52 Wochen

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode	
	Veränderung des SGRQ im Vergleich zu Baseline
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	-0,13 (-1,77; 1,51)
p-Wert	0,8789
Für die CTT116853 (FULFIL) wurde die EXT-Population herangezogen, für die Singh 2016 (TRILOGY) und CTT116855 (IMPACT) wurde die ITT-Population herangezogen. Die Werte der Studien wurden jeweils in Woche 52 erhoben.	

4.3.2.1.3.6 SGRQ Responder– indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - SGRQ Responder

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

Nach 26 Wochen gab es in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population in der Singh 2016 (TRILOGY) unter BDP/FF/GB Behandlung 321 SGRQ Responder, während

es zu 246 SGRQ Respondern unter ICS/LABA Behandlung kam. Nach 52 Wochen gab es in den beiden Behandlungsgruppen 297 und 244 SGRQ Responder.

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

Tabelle 4-197: Operationalisierung der SQRG Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde durch den Patienten selbstständig online im eDiary ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline sowie in den Wochen 4 und 24 (und 52 für EXT-Population) jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse für Woche 24 (52 für EXT-Population) im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Gesamtscore von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline sowie in den Wochen 4, 28 und 52 jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse für V7 (Woche 52) im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Gesamtscore von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
Singh 2016 (TRILOGY)	<p>SGRQ Response wurde definiert als eine Veränderung (Abnahme) des Gesamtscores ≥ 4 im Vergleich zu Baseline. Dieser Endpunkt wurde in Woche 26 und Woche 52 erhoben. Für die Responder Analyse des SGRQ auf Basis der ITT-Population wurde ein logistisches Modell benutzt.</p>

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

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

Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die SGRQ Responder in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-199: Ergebnisse für die SGRQ Responder aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	904	893
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Responder in Woche 26, n (%)	448 (50)	368 (41)
Odds Ratio	1,40	
95% Untere Konfidenzschranke	1,16	
95% Obere Konfidenzschranke	1,69	
p-Wert	0,0004	
Relatives Risiko	1,20	
95% Untere Konfidenzschranke	1,09	
95% Obere Konfidenzschranke	1,33	
p-Wert	0,0004	
Absolute Risikoreduktion	0,08	
95% Untere Konfidenzschranke	0,04	
95% Obere Konfidenzschranke	0,13	
p-Wert	0,0004	
Population	EXT	
N	209	219
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Responder in Woche 52, n (%)	91 (44)	73 (33)
Odds Ratio	1,54	
95% Untere Konfidenzschranke	1,04	
95% Obere Konfidenzschranke	2,28	
p-Wert	0,0303	
Relatives Risiko	1,31	
95% Untere Konfidenzschranke	1,02	
95% Obere Konfidenzschranke	1,67	
p-Wert	0,0310	
Absolute Risikoreduktion	0,10	
95% Untere Konfidenzschranke	0,01	
95% Obere Konfidenzschranke	0,19	
p-Wert	0,0292	

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4091	4071
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
Responder in Woche 26, n (%)	1870 (46)	1492 (36)
Odds Ratio	1,46	
95% Untere Konfidenzschranke	1,33	
95% Obere Konfidenzschranke	1,59	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,25	
95% Untere Konfidenzschranke	1,18	
95% Obere Konfidenzschranke	1,31	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,09	
95% Untere Konfidenzschranke	0,07	
95% Obere Konfidenzschranke	0,11	
p-Wert	<0,0001	
N	4108	4092
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Responder in Woche 52, n (%)	1723 (42)	1390 (34)
Odds Ratio	1,40	
95% Untere Konfidenzschranke	1,28	
95% Obere Konfidenzschranke	1,54	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,23	
95% Untere Konfidenzschranke	1,17	
95% Obere Konfidenzschranke	1,31	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,08	
95% Untere Konfidenzschranke	0,06	
95% Obere Konfidenzschranke	0,10	
p-Wert	<0,0001	

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	680
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 26	
Responder in Woche 26, n (%)	312 (47)	246 (36)
Odds Ratio	1,55	
95% Untere Konfidenzschranke	1,25	
95% Obere Konfidenzschranke	1,92	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,29	
95% Untere Konfidenzschranke	1,14	
95% Obere Konfidenzschranke	1,47	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,11	
95% Untere Konfidenzschranke	0,05	
95% Obere Konfidenzschranke	0,16	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Responder in Woche 52, n (%)	297 (43)	244 (36)
Odds Ratio	1,36	
95% Untere Konfidenzschranke	1,09	
95% Obere Konfidenzschranke	1,69	
p-Wert	0,0055	
Relatives Risiko	1,20	
95% Untere Konfidenzschranke	1,06	
95% Obere Konfidenzschranke	1,37	
p-Wert	0,0057	
Absolute Risikoreduktion	0,07	
95% Untere Konfidenzschranke	0,02	
95% Obere Konfidenzschranke	0,13	
p-Wert	0,0053	
Statistische Methode	Das Odds Ratio und das Relative Risiko wurden nach Mantel-Haenszel-Methode berechnet.	
Quellen: ⁽³²⁾ GSK, 2018; ⁽⁷⁰⁾ GSK, 2016; ⁽⁷²⁾ Singh, et al., 2016; ⁽⁷³⁾ Clinicaltrials.gov, 2017)		

Nach 26 Wochen gab es in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population in der Singh 2016 (TRILOGY) unter BDP/FF/GB Behandlung 321 (47%) SGRQ Responder, während es zu 246 (36%) SGRQ Respondern unter ICS/LABA Behandlung kam. Nach 52 Wochen gab es in den Behandlungsgruppen 297 (43%) bzw. 244 (36%) SGRQ Responder. BDP/FF/GB

In der CTT116853 (FULFIL) kam es in der ITT-Population nach 24 Wochen unter FF/UMEC/VI Behandlung zu 448 (50%) SGRQ Respondern, während es zu 368 (41%) SGRQ Respondern unter ICS/LABA Behandlung kam. Nach 52 Wochen gab es in den Behandlungsgruppen der EXT-Population 91 (44%) bzw. 73 (33%) SGRQ Responder.

Die Anzahl der SGRQ Responder in der CTT116855 (IMPACT) betrug 1870 (46%) und 1492 (36%) nach 28 Wochen in den beiden Behandlungsarmen. Nach 52 Wochen war die Anzahl der SGRQ Responder etwas niedriger (1723 (42%) und 1390 (34%)).

Alle Odds Ratios sind >1 und sprechen daher für einen größeren Anteil an SGRQ Respondern in den FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB-Behandlungsgruppen im Vergleich zu ICS/LABA. Alle Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Da SGRQ Responder-Daten in zwei Studien (CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY)) sowohl für kürzere (24+2 Wochen) als auch für längere Beobachtungszeiträume (52 Wochen) erhoben wurden, wurde pro Zeitraum eine Meta-Analyse durchgeführt. In beiden Meta-Analysen (24+2 und 52 Wochen) konnte keine statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher wurden Fixed-Effects-Modelle verwendet, die in diesem Falle den Random-Effects-Modellen entsprechen. Die Odds Ratios und Relativen Risiken werden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SGRQ Responder – 24+4 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,55 (1,25; 1,92)	1,29 (1,14; 1,47)	0,11 (0,05;0,16)	1,45 (1,33; 1,56)	1,24 (1,18; 1,30)	0,09 (0,07; 0,11)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,7207	0,5340	0,7824
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (26 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (28 Wochen). Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. Das Odds Ratio und Relative Risiko werden nach der Methode von Mantel-Haenszel berechnet.					
NBB=Nicht berechenbar						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 26 erhoben.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben, für die CTT116855 (IMPACT) in Woche 28.						

Tabelle 4-201: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; SGRQ Responder – 52 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,36 (1,09; 1,69)	1,20 (1,06; 1,37)	0,07 (0,02; 0,13)	1,41 (1,29; 1,54)	1,24 (1,17; 1,31)	0,08 (0,06; 0,10)
p-Wert	0,0055	0,0057	0,0053	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,6477	0,6579	0,6418
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population für die CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (Beobachtungszeitraum 52 Wochen).					
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. Das Odds Ratio und das Relative Risiko werden nach der Methode von Mantel-Haenszel berechnet.					
NB=Nicht berichtet						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Werte der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.						

In der ITC basierend auf den ITT-Populationen der drei Studien CTT116853 (FULFIL), CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (Beobachtungszeitraum 24+4 Wochen) zeigen das Relative Risiko und das Odds Ratio für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB einen geringeren Anteil an SGRQ Respondern während Verabreichung der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Die absolute Risikoreduktion zeigt eine geringere Anzahl an SGRQ Respondern bei Patienten, die mit FF/UMEC/VI behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-202: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ Responder – ITT-Population 24+4 Wochen

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,93 (0,74; 1,18)	0,96 (0,84; 1,10)	-0,02 (-0,07; 0,04)
p-Wert	0,5628	0,5445	0,5674
Die Werte der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben, die Werte der CTT116855 (IMPACT) in Woche 28 und die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) in Woche 26.			

In der ITC basierend auf den EXT- und ITT-Populationen der drei Studien CTT116853 (FULFIL), CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (Beobachtungszeitraum 52 Wochen) zeigen das Relative Risiko und das Odds Ratio für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB einen höheren Anteil an SGRQ Respondern während der Verabreichung der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Die absolute Risikoreduktion zeigt eine höhere

Anzahl an SGRQ Respondern bei Patienten, die mit FF/UMEC/VI behandelt wurden. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-203: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; SGRQ Responder – EXT-Population CTT116853 (FULFIL) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (52 Wochen)

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,04 (0,82; 1,31)	1,02 (0,89; 1,19)	0,01 (-0,05; 0,06)
p-Wert	0,7625	0,7074	0,7953
Für die CTT116853 (FULFIL) wurde die EXT-Population herangezogen, für die Singh 2016 (TRILOGY) und CTT116855 (IMPACT) wurde die ITT-Population herangezogen. Die Werte der Studien wurden jeweils in Woche 52 erhoben.			

4.3.2.1.3.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-204: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Tabelle 4-205: Operationalisierung für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	<p>Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten, die eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn/Randomisierung bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als, während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten, die eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn/Randomisierung bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als, während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population.</p>
Singh 2016 (TRILOGY)	<p>Es wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studienpopulation bis zum Studienabbruch oder zum Studienende nach Woche 52 berichtet. In die Analyse dieses Endpunktes wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einbezogen, unabhängig davon, ob diese nach Einschätzung der Studienärzte von dem Medizinprodukt verursacht wurden.</p>

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

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

Tabelle 4-206: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
CTT116853 (FULFIL)		
Population	ITT	
N	911	899
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, n (%)	49 (5)	51 (6)
Odds Ratio	0,94	
95% Untere Konfidenzschranke	0,63	
95% Obere Konfidenzschranke	1,41	
p-Wert	0,7841	
Relatives Risiko	0,95	
95% Untere Konfidenzschranke	0,65	
95% Obere Konfidenzschranke	1,39	
p-Wert	0,7841	
Absolute Risikoreduktion	-0,003	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,024	
95% Obere Konfidenzschranke	0,018	
p-Wert	0,7841	
Population	EXT	
N	210	220
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, n (%)	21 (10)	28 (13)
Odds Ratio	0,76	
95% Untere Konfidenzschranke	0,42	
95% Obere Konfidenzschranke	1,39	
p-Wert	0,3747	
Relatives Risiko	0,79	
95% Untere Konfidenzschranke	0,46	
95% Obere Konfidenzschranke	1,34	
p-Wert	0,3754	
Absolute Risikoreduktion	-0,03	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,09	
95% Obere Konfidenzschranke	0,03	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
	p-Wert	0,3720
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, n (%)	895 (22)	850 (21)
Odds Ratio	1,06	
95% Untere Konfidenzschranke	0,96	
95% Obere Konfidenzschranke	1,18	
p-Wert	0,2645	
Relatives Risiko	1,05	
95% Untere Konfidenzschranke	0,96	
95% Obere Konfidenzschranke	1,14	
p-Wert	0,2645	
Absolute Risikoreduktion	0,01	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,01	
95% Obere Konfidenzschranke	0,03	
p-Wert	0,2644	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	681
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, n (%)	106 (15)	123 (18)
Odds Ratio	0,83	
95% Untere Konfidenzschranke	0,62	
95% Obere Konfidenzschranke	1,10	
p-Wert	0,1885	
Relatives Risiko	0,85	
95% Untere Konfidenzschranke	0,67	
95% Obere Konfidenzschranke	1,08	
p-Wert	0,1888	
Absolute Risikoreduktion	-0,03	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,07	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
	95% Obere Konfidenzschranke	0,01
	p-Wert	0,1880
Statistische Methode	Das Odds Ratio und das Relative Risiko wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.	
NB=Nicht berichtet		
Quellen: (³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) kam es in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population bei 15% der Studienteilnehmer unter BDP/FF/GB und 18% der Studienteilnehmer unter ICS/LABA zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (OR= 0,83).

In der CTT116853 (FULFIL) trat bei 5% der Patienten der ITT-Population in der FF/UMEC/VI und 6% in der LABA/ICS-Behandlungsgruppe mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. In der EXT-Population kam es dagegen zu einem höheren Prozentsatz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (10% und 13% in den beiden Behandlungsgruppen).

In der CTT116855 (IMPACT) waren die Prozentsätze des Auftretens mindestens eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses höher (22% unter FF/UMEC/VI und 21% unter ICS/LABA-Behandlung). In keiner der Studien trat ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied auf.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurden Meta-Analysen durchgeführt. In keiner der Meta-Analysen konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher

werden ausschließlich Fixed-Effects-Modelle verwendet. Das Relative Risiko und das Odds Ratio wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – CTT116853 (FULFIL) ITT 24 Wochen und CTT116855 (IMPACT), Singh 2016 (TRILOGY) ITT 52 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,83 (0,62; 1,10)	0,85 (0,67; 1,08)	-0,03 (-0,07; 0,01)	1,05 (0,95; 1,17)	1,04 (0,96; 1,13)	0,01 (-0,01; 0,02)
p-Wert	0,1885	0,1888	0,1880	0,3124	0,3125	0,3124
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	<0.0001
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	4,3
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,5839	0,6124	0,3067
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (52 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen). Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. Das RR und OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.					
NB=Nicht berechenbar						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 52 erhoben.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben, für die CTT116855 (IMPACT) in Woche 52.						

Tabelle 4-209: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-Populationen 52 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,83 (0,62; 1,10)	0,85 (0,67; 1,08)	-0,03 (-0,07; 0,01)	1,05 (0,95; 1,17)	1,04 (0,96; 1,13)	0,01 (-0,01; 0,03)
p-Wert	0,1885	0,1888	0,1880	0,3455	0,3456	0,3454
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0,0068	0,0038	0,0002
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	12,3	9,0	27,9
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,2857	0,2945	0,2389
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (Beobachtungszeitraum 52 Wochen). Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. Das RR und OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.					
NBB=Nicht berechenbar						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Werte der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.						

In der ITC basierend auf den ITT- und EXT-Populationen der drei Studien zeigen das Relative Risiko, das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB einen höheren Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

Tabelle 4-210: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,28 (0,94; 1,73)	1,22 (0,95; 1,57)	0,03 (-0,01; 0,08)
p-Wert	0,1143	0,1162	0,1123
Die Werte der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben, die Werte der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) in Woche 52.			

Tabelle 4-211: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – EXT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,27 (0,94; 1,72)	1,22 (0,95; 1,57)	0,03 (-0,01; 0,08)
p-Wert	0,1190	0,1209	0,1137
Für die CTT116853 (FULFIL) wurde die EXT-Population herangezogen, für die Singh 2016 (TRILOGY) und CTT116855(IMPACT) wurde die ITT-Population herangezogen. Die Werte der Studien wurden jeweils in Woche 52 erhoben.			

4.3.2.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-212: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Unerwünschte Ereignisse

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) trat in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population bei 368 Studienteilnehmern (54%) unter BDP/FF/GB Behandlung mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, während bei 379 Studienteilnehmern (56%) unter ICS/LABA Behandlung mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat.

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

Tabelle 4-213: Operationalisierung für Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfartz oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn (V1) bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfartz oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn (V1) bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p>

	Unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population.
Singh 2016 (TRILOGY)	Es wurden alle unerwünschten Ereignisse in der Studienpopulation bis zum Studienabbruch oder zum Studienende nach Woche 52 berichtet. Für diesen Endpunkt wurden alle unerwünschten Ereignisse für die Analyse herangezogen, unabhängig davon, ob diese von dem Medizinprodukt verursacht wurden.

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

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

Tabelle 4-214: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
CTT116853 (FULFIL)		
Population	ITT	
N	911	899
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis, n (%)	354 (39)	339 (38)
Odds Ratio	1,05	
95% Untere Konfidenzschranke	0,87	
95% Obere Konfidenzschranke	1,27	
p-Wert	0,6149	
Relatives Risiko	1,03	
95% Untere Konfidenzschranke	0,92	
95% Obere Konfidenzschranke	1,16	
p-Wert	0,6149	
Absolute Risikoreduktion	0,01	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,03	
95% Obere Konfidenzschranke	0,06	
p-Wert	0,6148	
Population	EXT	
N	210	220
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis, n (%)	100 (48)	122 (56)
Odds Ratio	0,73	
95% Untere Konfidenzschranke	0,50	
95% Obere Konfidenzschranke	1,07	
p-Wert	0,1045	
Relatives Risiko	0,86	
95% Untere Konfidenzschranke	0,71	
95% Obere Konfidenzschranke	1,03	
p-Wert	0,1062	
Absolute Risikoreduktion	-0,08	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
	95% Untere Konfidenzschranke	-0,17
	95% Obere Konfidenzschranke	0,02
	p-Wert	0,1031
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis, n (%)	2897 (70)	2800 (68)
Odds Ratio	1,101	
95% Untere Konfidenzschranke	1,003	
95% Obere Konfidenzschranke	1,208	
p-Wert	0,0432	
Relatives Risiko	1,030	
95% Untere Konfidenzschranke	1,001	
95% Obere Konfidenzschranke	1,061	
p-Wert	0,0432	
Absolute Risikoreduktion	0,021	
95% Untere Konfidenzschranke	0,001	
95% Obere Konfidenzschranke	0,041	
p-Wert	0,0431	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	681
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Mindestens ein unerwünschtes Ereignis, n (%)	368 (54)	379 (56)
Odds Ratio	0,92	
95% Untere Konfidenzschranke	0,74	
95% Obere Konfidenzschranke	1,13	
p-Wert	0,4206	
Relatives Risiko	0,96	
95% Untere Konfidenzschranke	0,87	
95% Obere Konfidenzschranke	1,06	
p-Wert	0,4206	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
	Absolute Risikoreduktion	-0,02
	95% Untere Konfidenzschranke	-0,07
	95% Obere Konfidenzschranke	0,03
	p-Wert	0,4204
Statistische Methode	Das Odds Ratio und das Relative Risiko wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.	
NB=Nicht berichtet		
Quellen: (³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) kam es in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population bei 54% der Studienteilnehmer unter BDP/FF/GB und 56% der Studienteilnehmer unter ICS/LABA zu mindestens einem unerwünschten Ereignis (OR=0,92).

In der CTT116853 (FULFIL) trat bei 39% und 38% der Patienten in den FF/UMEC/VI und LABA/ICS-Behandlungsgruppen der ITT-Population mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. In der EXT-Population kam es dagegen zu einem höheren Prozentsatz unerwünschter Ereignisse (48% und 56%).

In der CTT116855 (IMPACT) waren die Prozentsätze des Auftretens mindestens eines unerwünschten Ereignisses höher (70% unter FF/UMEC/VI und 68% unter ICS/LABA-Behandlung). Nur in der CTT116855 (IMPACT) trat ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied auf.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurden Meta-Analysen durchgeführt. In keiner der Meta-Analysen konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher werden ausschließlich Fixed-Effects-Modelle verwendet. Das Relative Risiko und das Odds Ratio wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Unerwünschte Ereignisse – CTT116853 (FULFIL) ITT 24 Wochen, CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) ITT 52 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,92 (0,74; 1,13)	0,96 (0,87; 1,06)	-0,02 (-0,07; 0,03)	1,09 (1,00; 1,19)	1,030 (1,001; 1,061)	0,019 (0,001; 0,037)
p-Wert	0,4206	0,4206	0,4204	0,0416	0,0417	0,0416
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,6611	0,9989	0,7160
Statistische Methode	<p>ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (52 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen).</p> <p>Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. Das RR und OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p>					
<p>NBB=Nicht berechenbar</p> <p>[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 52 erhoben.</p> <p>[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben, für die CTT116855 (IMPACT) in Woche 52.</p>						

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Unerwünschte Ereignisse – ITT-Populationen 52 Wochen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,92 (0,74; 1,13)	0,96 (0,87; 1,06)	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,94 (0,63; 1,39)	0,96 (0,81; 1,15)	-0,02 (-0,11; 0,08)
p-Wert	0,4206	0,4206	0,4204	0,7411	0,6706	0,7130
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0,0643	0,0122	0,0037

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	76,4	72,8	75,4
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,0396	0,0552	0,0439
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (Beobachtungszeitraum 52 Wochen).					
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model. Das RR und OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.					
NBB=Nicht berechenbar						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Werte der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Werte der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.						

In der ITC basierend auf den ITT- und EXT-Populationen der drei Studien zeigen das Relative Risiko, das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB einen höheren Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-218: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Unerwünschte Ereignisse – ITT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,19 (0,95; 1,50)	1,07 (0,97; 1,19)	0,04 (-0,02; 0,09)
p-Wert	0,1354	0,1757	0,1535
Die Werte der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben, die Werte der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) in Woche 52.			

Tabelle 4-219: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Unerwünschte Ereignisse – EXT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,02 (0,65; 1,60)	1,002 (0,822; 1,222)	0,004 (-0,104; 0,112)
p-Wert	0,9258	0,9834	0,9430
Für die CTT116853 (FULFIL) wurde die EXT-Population herangezogen, für die Singh 2016 (TRILOGY) und CTT116855 (IMPACT) wurde die ITT-Population herangezogen. Die Werte der Studien wurden jeweils in Woche 52 erhoben.			

4.3.2.1.3.9 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-220: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

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

Tabelle 4-221: Operationalisierung für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

CTT116853 (FULFIL)	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation oder zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft beendet haben, konnten in der Studie verbleiben.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT- und der EXT-Population.</p>
CTT116855 (IMPACT)	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation oder zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft beendet haben, konnten in der Studie verbleiben.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population.</p>
Singh 2016 (TRILOGY)	<p>Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, zum Studienende bei Woche 52 oder dem vorherigen Studienabbruch berichtet. Für diesen Endpunkt wurden alle Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in die Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob diese von dem Medizinprodukt verursacht wurden oder nicht.</p>

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

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

Tabelle 4-222: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-223: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
CTT116853 (FULFIL)		
Population	ITT	
N	911	899
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, n (%)	28 (3)	25 (3)
Odds Ratio	1,11	
95% Untere Konfidenzschranke	0,64	
95% Obere Konfidenzschranke	1,92	
p-Wert	0,7120	
Relatives Risiko	1,11	
95% Untere Konfidenzschranke	0,65	
95% Obere Konfidenzschranke	1,88	
p-Wert	0,7121	
Absolute Risikoreduktion	0,003	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,013	
95% Obere Konfidenzschranke	0,019	
p-Wert	0,7118	
Population	EXT	

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
N	210	220
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, n (%)	10 (5)	9 (4)
Odds Ratio	1,17	
95% Untere Konfidenzschranke	0,47	
95% Obere Konfidenzschranke	2,94	
p-Wert	0,7353	
Relatives Risiko	1,16	
95% Untere Konfidenzschranke	0,48	
95% Obere Konfidenzschranke	2,81	
p-Wert	0,7353	
Absolute Risikoreduktion	0,007	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,032	
95% Obere Konfidenzschranke	0,046	
p-Wert	0,7354	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, n (%)	252 (6)	327 (8)
Odds Ratio	0,75	
95% Untere Konfidenzschranke	0,63	
95% Obere Konfidenzschranke	0,89	
p-Wert	0,0011	
Relatives Risiko	0,77	
95% Untere Konfidenzschranke	0,66	
95% Obere Konfidenzschranke	0,90	
p-Wert	0,0011	
Absolute Risikoreduktion	-0,018	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,029	
95% Obere Konfidenzschranke	-0,007	
p-Wert	0,0010	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
	Population	ITT
N	687	680
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, n (%)	35 (5)	33 (5)
Odds Ratio	1,05	
95% Untere Konfidenzschranke	0,65	
95% Obere Konfidenzschranke	1,71	
p-Wert	0,8372	
Relatives Risiko	1,05	
95% Untere Konfidenzschranke	0,66	
95% Obere Konfidenzschranke	1,67	
p-Wert	0,8372	
Absolute Risikoreduktion	0,002	
95% Untere Konfidenzschranke	-0,021	
95% Obere Konfidenzschranke	0,026	
p-Wert	0,8372	
Statistische Methode	Das Odds Ratio und das Relative Risiko wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.	
NB=Nicht berichtet		
Quellen: (³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) kam es in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population sowohl bei 5% der Studienteilnehmer unter BDP/FF/GB-Behandlung als auch unter ICS/LABA-Behandlung zu einem Studienabbruch auf Grund eines unerwünschten Ereignisses (OR= 1,05).

In der CTT116853 (FULFIL) trat bei 3% der Patienten in den FF/UMEC/VI und LABA/ICS-Behandlungsgruppen der ITT-Population mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, das zu einem Studienabbruch führte. In der EXT-Population lag der Prozentsatz mit 5% und 4% etwas höher.

In der CTT116855 (IMPACT) betragen die Prozentsätze des Auftretens mindestens eines unerwünschten Ereignisses, das zu einem Studienabbruch führte, 6% unter FF/UMEC/VI-Behandlung und 8% unter LABA/ICS-Behandlung.

Der Behandlungsunterschied in der CTT116855 (IMPACT) war statistisch signifikant zugunsten von FF/UMEC/VI.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurde eine Meta-Analyse für die ITT-Populationen der Studien durchgeführt (Beobachtungszeitraum 24 Wochen in der CTT116853 (FULFIL) und 52 Wochen in der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY)). In der Meta-Analyse konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher wurden ausschließlich Random-Effects-Modelle verwendet. Das Relative Risiko und das Odds Ratio wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – ITT-Population (Beobachtungszeitraum 24 Wochen in der CTT116853 (FULFIL) und 52 Wochen in CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY))

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,05 (0,65; 1,71)	1,05 (0,66; 1,67)	0,002 (-0,021; 0,026)	0,83 (0,60; 1,17)	0,84 (0,62; 1,14)	-0,008 (-0,030; 0,014)
p-Wert	0,8372	0,8372	0,8372	0,2886	0,2693	0,4530
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0,0323	0,0265	0,0002
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	43,0	39,8	81,3
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,1852	0,1974	0,0208
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (52 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen).					

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich	
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model. Das RR und OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.
NBB=Nicht berechenbar	
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 52 erhoben.	
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben, für die CTT116855 (IMPACT) in Woche 52.	

Zusätzlich wurde eine Meta-Analyse der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) und der ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) mit einem Beobachtungszeitraum von jeweils 52 Wochen durchgeführt. Die Ergebnisse sind tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten – EXT-Population in der CTT116853 (FULFIL) und der ITT-Populationen der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY). Der Beobachtungszeitraum betrug in allen drei Studien 52 Wochen.

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,05 (0,65; 1,71)	1,05 (0,66; 1,67)	0,002 (-0,021; 0,026)	0,76 (0,65; 0,90)	0,78 (0,67; 0,91)	-0,017 (-0,028; -0,007)
p-Wert	0,8372	0,8372	0,8372	0,0016	0,0016	0,0015
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0,0001
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	33,0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,3536	0,3615	0,2217
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (52 Wochen), EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (52 Wochen).					
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies nicht von einem Random-Effects-Model. Das RR und OR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.					
NBB=Nicht berechenbar						
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Studie Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Der Wert der Singh 2016 (TRILOGY) wurde in Woche 52 erhoben.						
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) und der CTT116855 (IMPACT) wurde in Woche 52 erhoben.						

In der ITC auf Basis der ITT-Population der drei Studien zeigen das Relative Risiko, das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion einen geringeren Anteil an Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

Tabelle 4-226: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – ITT-Population (Beobachtungszeitraum 24 Wochen in der CTT116853 (FULFIL) und 52 Wochen in CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY))

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,79 (0,44; 1,43)	0,80 (0,46; 1,40)	-0,011 (-0,043; 0,021)
p-Wert	0,4410	0,4334	0,5053
Die Werte der CTT116853 (FULFIL) wurden in Woche 24 erhoben, die Werte der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) in Woche 52.			

In der ITC auf Basis der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) und der ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) zeigen das Relative Risiko, das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion einen geringeren Anteil an Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-227: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten – EXT-Population in der CTT116853 (FULFIL) und ITT-Population in den CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY)

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,73 (0,43; 1,22)	0,74 (0,45; 1,21)	-0,020 (-0,045; 0,006)
p-Wert	0,2227	0,2296	0,1306
Die Werte aller drei Studien wurden in Woche 52 erhoben.			

4.3.2.1.3.10 FEV₁ (Talspiegel)– indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-228: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - FEV₁ (Talspiegel)

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

In der Studie Singh 2016 (TRILOGY) betrug die Differenz in der Abweichung vom Baselinewert in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population 81 und 63 für die Beobachtungszeiträume von 26 und 52 Wochen. Ein höherer FEV₁-Wert steht für größere Atemkapazität eines COPD-Patienten.

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

Tabelle 4-229: Operationalisierung für FEV₁ (Talspiegel)

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	Der FEV ₁ Talspiegel gemessen vor der Medikamenteneinnahme war einer der präspezifizierten ko-primären Endpunkte der CTT116853 (FULFIL). Der Endpunkt wurde im Rahmen der ITT-Analyse für Woche 12 und 24, sowie für die EXT-Population an Woche 52, ausgewertet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
CTT116855 (IMPACT)	Der FEV ₁ Talspiegel gemessen vor der Medikamenteneinnahme wurde im Rahmen der ITT-Analyse für Woche 16, 28 und 52 ausgewertet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
Singh 2016 (TRILOGY)	Der FEV ₁ gemessen vor der Medikamenteneinnahme war einer der präspezifizierten ko-primären Endpunkte der Singh 2016 (TRILOGY). Der Endpunkt wurde im Rahmen der ITT-Analyse für Woche 12, 26 und 52 ausgewertet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.

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

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

Tabelle 4-230: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV₁ (Talspiegel) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. In der CTT116855 (IMPACT) wurden allerdings nur 96,8% (FF/UMEC/VI) bzw. 94,2% (UMEC/VI) der Patienten der ITT-Population berücksichtigt.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) ergibt sich daher für die Studien CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY) kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Für die Studie CTT116855 (IMPACT) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der nicht berücksichtigten Patienten als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-231: Ergebnisse FEV₁ (Talspiegel) für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel)	
	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
CTT116853 (FULFIL)		
Population	ITT	
N	911	899

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel)	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 12	
DFCB (ml)	148,00	
95% Untere Konfidenzschranke	125,66	
95% Obere Konfidenzschranke	170,34	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
DFCB (ml)	171,00	
95% Untere Konfidenzschranke	147,87	
95% Obere Konfidenzschranke	194,13	
p-Wert	<0,0001	
Population	EXT	
N	210	220
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB (ml)	179,00	
95% Untere Konfidenzschranke	131,57	
95% Obere Konfidenzschranke	226,43	
p-Wert	<0,0001	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4151	4134
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 16	
DFCB (ml)	97,00	
95% Untere Konfidenzschranke	86,42	
95% Obere Konfidenzschranke	107,58	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
DFCB (ml)	101,00	
95% Untere Konfidenzschranke	89,83	
95% Obere Konfidenzschranke	112,17	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
DFCB (ml)	97,00	
95% Untere Konfidenzschranke	85,04	
95% Obere Konfidenzschranke	108,96	
p-Wert	<0,0001	

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel)	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	680
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 12	
Anzahl der Patienten, n (%)	NB	NB
DFCB (ml)	77,88	
95% Untere Konfidenzschranke	52,40	
95% Obere Konfidenzschranke	103,36	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 26	
Anzahl der Patienten, n (%)	NB	NB
DFCB (ml)	81,00	
95% Untere Konfidenzschranke	52,50	
95% Obere Konfidenzschranke	109,50	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Anzahl der Patienten, n (%)	NB	NB
DFCB (ml)	63,00	
95% Untere Konfidenzschranke	32,00	
95% Obere Konfidenzschranke	94,00	
p-Wert	<0,0001	
Statistische Methode	Die Änderungen vom Baselinewert wurden anhand der Ergebnisse eines Mixed Models für Messwiederholungen unter Berücksichtigung von Kovariablen (CTT116853 (FULFIL) und Singh 2016 (TRILOGY)) sowie eines GLM basierend auf der negativen Binomialverteilung (CTT116855 (IMPACT)) berechnet.	
DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline, NB=Nicht berichtet		
Quellen: (³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

Die Differenz in der Änderung vom Baselinewert wurde für die Zeiträume 12+4, 24+4 und 52 Wochen berechnet. In der Singh 2016 (TRILOGY) betrug die Differenz in der Änderung vom Baselinewert zwischen BDP/FF/GB vs. ICS/LABA für die drei genannten Zeiträume 77,88, 81,00 und 63,00 ml. In der CTT116853 (FULFIL) war diese für den Vergleich von FF/UMEC/VI mit ICS/LABA höher und betrug 148, 171 und 179 ml für 16, 28 und 52 Wochen. In der CTT116855 (IMPACT) war die Differenz in der Änderung des FEV₁ vom Baselinewert wiederum niedriger und betrug 97, 101 und 97ml für die drei Zeiträume. Alle Behandlungsgruppenunterschiede waren statistisch signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurden drei Meta-Analysen durchgeführt. Da der FEV₁ in den drei Studien sowohl für kürzere Beobachtungszeiträume (12+4, 24+4 Wochen) als auch für längere (52 Wochen) berichtet wird, wurde pro Zeitraum eine Meta-Analyse durchgeführt. In allen Meta-Analysen konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher werden Random-Effects-Modelle verwendet. Die Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wird als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.

Tabelle 4-232: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV₁ (Talspiegel) – Kürzere Beobachtungszeiträume von 12+4 und 24+4 Wochen, ITT-Populationen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich				
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]		Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]	
	DFCB		DFCB	
	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	77,88 (52,40; 103,36)	81,00 (52,50; 109,50)	122 (72; 171)	135,24 (66,66; 203,82)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	1220,9	2364,1
I ² (%)	NBB	NBB	93,9	96,5
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	<0.0001	<0.0001
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (12 und 26 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (12 und 24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (12 und 28 Wochen).			
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model. Die			

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich	
	Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wird als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.
DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline, NB=Nicht berichtet	
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 12 und 26 erhoben.	
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 12 und 24 erhoben, für die CTT116855 (IMPACT) in Woche 16 und 28.	

Tabelle 4-233: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV₁ (Talspiegel) –EXT-Population CTT116853 (FULFIL) und ITT-Populationen CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY)

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich		
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]	Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]
	DFCB	DFCB
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	63,00 (32,00; 94,00)	134,66 (54,57; 214,75)
p-Wert	<0,0001	0,0010
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	3050,6
I ² (%)	NBB	90,7
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	0,0010
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population für die CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (Beobachtungszeiträume 52 Wochen).	
	Die Meta-Analyse basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model. Die Differenz in den Änderungen vom Baselinewert wird als normalverteilt angenommen und der dazugehörige SE aus dem Konfidenzintervall geschätzt, falls er nicht berichtet wurde.	
DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline, NBB=Nicht berechenbar		
[a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben.		
[b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Daten der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.		

In der Meta-Analyse für die ITT-Populationen der drei Studien (kürzere Beobachtungszeiträume von 12+4 und 24+4 Wochen) zeigt die Veränderung des FEV₁ von 43,63 ml und 54,24 ml eine erhöhte Atemkapazität der COPD-Patienten im Vergleich zu Baseline für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-234: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV₁ (Talspiegel) – ITT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode		
	DFCB	
	Woche 12	Woche 24
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	43,63 (-12,44; 99,70)	54,24 (-20,03; 128,51)
p-Wert	0,1272	0,1523
DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 12 und 26 erhoben, die Daten der CTT116853 (FULFIL) in Woche 12 und 24 und die Daten der CTT116855 (IMPACT) in Woche 16 und 28.		

In der ITC basieren auf der EXT-Population der CTT116853 (FULFIL) und den ITT-Populationen der CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (längere Beobachtungszeiträume von 52 Wochen) zeigt die Veränderung des FEV₁ von 71,66 eine erhöhte Atemkapazität der COPD-Patienten im Vergleich zu Baseline für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-235: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV₁ (Talspiegel) – EXT-Population

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode	
	DFCB
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	71,66 (-14,23; 157,54)
p-Wert	0,1020
DFCB=Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline Die Daten der Studien wurden in Woche 52 erhoben.	

4.3.2.1.3.11 FEV₁ Responder– indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfähig wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-236: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - FEV₁ Responder

Anzahl Studien	Studie	FF/UMEC/VI	ICS/LABA	BDP/FF/GB
1	Singh 2016 (TRILOGY)		•	•
2	CTT116853 (FULFIL)	•	•	
	CTT116855 (IMPACT)	•	•	

Nach 26 Wochen gab es in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population in der Singh 2016 (TRILOGY) unter BDP/FF/GB Behandlung 287 (42%) FEV₁ Responder, während es zu 165 (24%) FEV₁ Respondern unter ICS/LABA Behandlung kam. Nach 52 Wochen gab es in den beiden Behandlungsgruppen 259 (38%) und 158 (23%) FEV₁ Responder.

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

Tabelle 4-237: Operationalisierung für FEV₁ Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	Der FEV ₁ (Talspiegel), gemessen an Woche 24 und für die EXT-Population an Woche 52, wurde als Responderanalyse ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. FEV ₁ Response wurde definiert als Veränderung des FEV ₁ Talspiegel vor Dosisverabreichung im Vergleich zu Baseline um ≥ 100 ml. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft. Die Responder-Analysen wurden mit einem logistischen Modell ausgewertet
CTT116855 (IMPACT)	Der FEV ₁ (Talspiegel), gemessen an Woche 28 und 52, wurde als Responderanalyse ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. FEV ₁ Response wurde definiert als Veränderung des FEV ₁ Talspiegel vor Dosisverabreichung im Vergleich zu Baseline um ≥ 100 ml. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft. Die Responder-Analysen wurden mit einem logistischen Modell ausgewertet
Singh 2016 (TRILOGY)	FEV ₁ Response wurde definiert als Veränderung des FEV ₁ Talspiegel vor Dosisverabreichung im Vergleich zu Baseline um ≥ 100 ml, gemessen an Woche 26 und 52. Die Responder-Analysen wurden mit einem logistischen Modell ausgewertet

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

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

Tabelle 4-238: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die FEV₁ Responder für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Singh 2016 (TRILOGY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

In der Singh 2016 (TRILOGY) wurde der Endpunkt prä-spezifiziert und verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-239: Ergebnisse der FEV₁ Responder für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	907	892
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Anzahl der Patienten, n (%)	453 (50)	184 (21)
Odds Ratio	3,84	
95% Untere Konfidenzschranke	3,12	
95% Obere Konfidenzschranke	4,73	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	2,42	
95% Untere Konfidenzschranke	2,10	
95% Obere Konfidenzschranke	2,80	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,29	
95% Untere Konfidenzschranke	0,25	
95% Obere Konfidenzschranke	0,34	
p-Wert	<0,0001	
Population	EXT	
N	206	219
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Anzahl der Patienten, n (%)	98 (48)	52 (24)
Odds Ratio	2,91	
95% Untere Konfidenzschranke	1,93	
95% Obere Konfidenzschranke	4,41	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	2,00	
95% Untere Konfidenzschranke	1,52	
95% Obere Konfidenzschranke	2,64	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,24	
95% Untere Konfidenzschranke	0,15	
95% Obere Konfidenzschranke	0,33	
p-Wert	<0,0001	

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ Responder	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	ICS/LABA
Population	ITT	
N	4115	4114
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
Anzahl der Patienten, n (%)	1778 (43)	1015 (25)
Odds Ratio	2,32	
95% Untere Konfidenzschranke	2,11	
95% Obere Konfidenzschranke	2,55	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,75	
95% Untere Konfidenzschranke	1,64	
95% Obere Konfidenzschranke	1,87	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,19	
95% Untere Konfidenzschranke	0,17	
95% Obere Konfidenzschranke	0,21	
p-Wert	<0,0001	
N	4138	4127
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Anzahl der Patienten, n (%)	1561 (38)	939 (23)
Odds Ratio	2,06	
95% Untere Konfidenzschranke	1,87	
95% Obere Konfidenzschranke	2,26	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,66	
95% Untere Konfidenzschranke	1,55	
95% Obere Konfidenzschranke	1,78	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,15	
95% Untere Konfidenzschranke	0,13	
95% Obere Konfidenzschranke	0,17	
p-Wert	<0,0001	

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ Responder	
Singh 2016 (TRILOGY)	BDP/FF/GB	ICS/LABA
Population	ITT	
N	687	680
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 26	
Anzahl der Patienten, n (%)	287 (42)	165 (24)
Odds Ratio	2,24	
95% Untere Konfidenzschranke	1,78	
95% Obere Konfidenzschranke	2,82	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,72	
95% Untere Konfidenzschranke	1,47	
95% Obere Konfidenzschranke	2,02	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,18	
95% Untere Konfidenzschranke	0,13	
95% Obere Konfidenzschranke	0,22	
p-Wert	<0,0001	
Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Anzahl der Patienten, n (%)	259 (38)	158 (23)
Odds Ratio	2,00	
95% Untere Konfidenzschranke	1,58	
95% Obere Konfidenzschranke	2,53	
p-Wert	<0,0001	
Relatives Risiko	1,62	
95% Untere Konfidenzschranke	1,37	
95% Obere Konfidenzschranke	1,92	
p-Wert	<0,0001	
Absolute Risikoreduktion	0,14	
95% Untere Konfidenzschranke	0,10	
95% Obere Konfidenzschranke	0,19	
p-Wert	<0,0001	
Statistische Methode	Das Odds Ratio und das Relative Risiko wurden nach der Methode von Mantel-Haenszel berechnet.	
NB=Nicht berichtet		
Quellen: (³² GSK, 2018; ⁷⁰ GSK, 2016; ⁷² Singh, et al., 2016; ⁷³ Clinicaltrials.gov, 2017)		

Alle Odds Ratios sind >1 und sprechen daher für eine größere Anzahl an FEV₁ Respondern in den FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB-Behandlungsgruppen im Vergleich zu ICS/LABA. Alle Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB wurden Meta-Analysen durchgeführt. Da FEV₁ Responder-Daten in den drei Studien sowohl für kürzere Beobachtungszeiträume (24+2 Wochen) als auch für längere (52 Wochen) erhoben werden, wird pro Zeitraum eine Meta-Analyse durchgeführt. In beiden Meta-Analysen (24+2 und 52 Wochen) konnte statistische Heterogenität nachgewiesen werden; daher werden Random-Effects-Modelle verwendet, die sich in diesem Falle von den Fixed-Effects-Modellen unterscheiden. Die Odds Ratios und Relativen Risiken werden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Tabelle 4-240: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV₁ Responder – ITT-Population

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	2,24 (1,78; 2,82)	1,72 (1,47; 2,02)	0,18 (0,13; 0,22)	2,96 (1,81; 4,84)	2,05 (1,49; 2,81)	0,24 (0,13; 0,34)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0,1195	0,0493	0,0055
I ² (%)	NBB	NBB	NBB	94,6	93,8	95,1
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich	
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA (26 Wochen), ITT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (24 Wochen) und ITT-Population der CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (28 Wochen). Die Meta-Analyse basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model. Das Odds Ratio und Relative Risiko werden nach der Methode von Mantel-Haenszel berechnet.
NBB=Nicht berechenbar [a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 26 erhoben. [b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Der Wert der CTT116853 (FULFIL) wurde in Woche 24 erhoben, für die CTT116855 (IMPACT) in Woche 28.	

Tabelle 4-241: Ergebnisse der Meta-Analyse für FF/UMEC/VI; FEV₁ Responder – EXT-Population

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA [a]			Studien zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA [b]		
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	2,00 (1,58; 2,53)	1,62 (1,37; 1,92)	0,14 (0,10; 0,19)	2,30 (1,67; 3,17)	1,73 (1,48; 2,03)	0,18 (0,10; 0,27)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NB	0,0372	0,0073	0,0029
I ² (%)	NBB	NBB	NB	61,2	40,8	72,8
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NB	0,1082	0,1939	0,0553
Statistische Methode	ITT-Population für die Singh 2016 (TRILOGY) zu BDP/FF/GB vs ICS/LABA, EXT-Population für die CTT116853 (FULFIL) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA und ITT-Population für die CTT116855 (IMPACT) zu FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA (Beobachtungszeiträume 52 Wochen). Die Meta-Analyse basiert auf einem Random-Effects-Model. Da Heterogenität beobachtet wurde, unterscheidet sich dies von einem Fixed-Effects-Model. Das Odds Ratio und das Relative Risiko werden nach der Methode von Mantel-Haenszel berechnet.					
NBB=Nicht berechenbar [a] Für den Vergleich BDP/FF/GB vs. ICS/LABA wurde nur die Singh 2016 (TRILOGY) herangezogen. Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 52 erhoben. [b] Für den Vergleich FF/UMEC/VI vs. ICS/LABA wurden die Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) herangezogen. Die Daten der CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) wurden in Woche 52 erhoben.						

In der ITC von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB auf Basis der ITT-Populationen der drei Studien CTT116853 (FULFIL), CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (Beobachtungszeitraum 24+4 Wochen) zeigen das Relative Risiko, das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion einen höheren Anteil an FEV₁ Respondern während Verabreichung der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-242: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV₁ Responder –ITT-Population 24+4 Wochen CTT116853 (FULFIL)

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,32 (0,77; 2,28)	1,19 (0,83; 1,69)	0,06 (-0,05; 0,18)
p-Wert	0,3150	0,3417	0,2926
Die Daten der Singh 2016 (TRILOGY) wurden in Woche 26 erhoben, die Daten der CTT116853 (FULFIL) in Woche 24 und die Daten der CTT116855 (IMPACT) in Woche 28.			

In der ITC von FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB auf Basis der EXT- und ITT-Populationen der drei Studien CTT116853 (FULFIL), CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY) (Beobachtungszeitraum 52 Wochen) zeigen das Relative Risiko und das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion einen höheren Anteil an FEV₁ Respondern während Verabreichung der Studienmedikation FF/UMEC/VI im Vergleich zu BDP/FF/GB. Der Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4-243: Ergebnisse des ITC für FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB; FEV₁ Responder – EXT-Population CTT116853 (FULFIL) und ITT-Population CTT116855 (IMPACT) und Singh 2016 (TRILOGY)

Ergebnisse für den indirekten Vergleich FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB nach der Bucher-Methode			
	Odds Ratio	Relatives Risiko	Absolute Risikoreduktion
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	1,15 (0,77; 1,72)	1,07 (0,85; 1,35)	0,04 (-0,06; 0,14)
p-Wert	0,4842	0,5700	0,434
Die Daten aller Studien wurden in Woche 52 erhoben.			

4.3.2.1.3.12 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Rohdaten zu den relevanten Subgruppen für die BDP/FF/GB Studie vorlagen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-244: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-245: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-246: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-247: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die vom G-BA bestimmte ZVT für FF/UMEC/VI bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind, ist:

„a) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen:

eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“

Aus randomisierten kontrollierten Studien liegt keine direkte Evidenz zum Vergleich von FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ mit BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ vor.

Ein adjustierter indirekter Vergleich (ITC) einer Behandlung A vs. einer Behandlung B kann nur durchgeführt werden, wenn er auf einer dritten Behandlung, dem Brückenkomparator C, „verankert“ ist. Da keine Studien zum direkten Vergleich der oben genannten Kombinationspräparate vorliegen, wurde ein ITC durchgeführt, um FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ) mit BDP/FF/GB (100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ) zu vergleichen. Als Brückenkomparator wurde eine Behandlung mit einer Wirkstoffkombination aus ICS/LABA verwendet.

Für den ITC wurden zwei Studien mit FF/UMEC/VI und eine Studie mit BDP/FF/GB identifiziert, die jeweils einen Vergleich mit einer Wirkstoffkombination ICS/LABA untersuchten. Für die ausgewählte Studie mit BDP/FF/GB lagen nur publizierte Daten vor. Insgesamt wurde somit die maximal verfügbare Evidenz für den ITC berücksichtigt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB für den Endpunkt TDI Responder nach einem Beobachtungszeitraum von 52 Wochen, wenn das Relative Risiko herangezogen wurde. Bei Odds Ratio und adjustierter Risikodifferenz zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die unteren Schranken der dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle lagen sehr nahe an der 1 bzw. der 0.

Für die weiteren Endpunkte: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich), moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate), TDI, SGRQ, SGRQ Responder, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen

unerwünschter Ereignisse, FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ Responder lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-248: FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB – Zusammenfassung des adjustierten indirekten Vergleichs auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,94 (0,44; 2,02)	0,8747
FULFIL EXT 52 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,98 (0,45; 2,10)	0,9489
Morbidität		
Moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,998 ² (0,732; 1,360)	0,9890
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,94 ² (0,61; 1,45)	0,7867
TDI		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	0,21 ³ (-0,20; 0,61)	0,3168
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,07 ³ (0,30; 0,45)	0,6993
TDI Responder		
FULFIL ITT 24 versus TRILOGY ITT 26 Wochen (keine IMPACT-Daten verfügbar)	1,08 (0,95; 1,23)	0,2434
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,17 (1,03; 1,33)	0,0154
Lebensqualität		
SGRQ		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	-0,18 ³ (-1,82; 1,46)	0,8307
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	-0,13 ³ (-1,77; 1,51)	0,8789
SGRQ Responder		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	0,96 (0,84; 1,10)	0,5445

Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,02 (0,89; 1,19)	0,7074
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,22 (0,95; 1,57)	0,1162
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,22 (0,95; 1,57)	0,1209
Unerwünschte Ereignisse		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,07 (0,97; 1,19)	0,1757
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,002 (0,822; 1,222)	0,9834
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,80 (0,46; 1,40)	0,4334
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,74 (0,45; 1,21)	0,2296
Zusätzlicher Endpunkt		
FEV₁ (Talspiegel)		
FULFIL ITT 12 Wochen und IMPACT ITT 16 Wochen versus TRILOGY ITT 12 Wochen	43,63 ³ (-12,44; 99,70)	0,1272
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	54,24 ³ (-20,03; 128,51)	0,1523
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	71,66 ³ (-14,23; 157,54)	0,1020
FEV₁ Responder		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	1,19 (0,83; 1,69)	0,3417
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,07 (0,85; 1,35)	0,5700
1: Relatives Risiko (falls nicht anders angegeben)		
2: Exazerbationsratenverhältnis		
3: Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline (DFCB)		

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich wurden zwei RCTs (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCTs beträgt 24 bzw. 52 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung benutzten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

COPD ist eine Erkrankung, deren Prävalenz mit höherem Alter zunimmt (⁵³Gibson, et al., 2013). Europäische Daten der internationalen BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) (⁵⁴Geldmacher, et al., 2008) lassen auf eine zunehmende COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr schießen. Dies begründet die Eingrenzung der eingeschlossenen Studienpopulation auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren in den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812. In dem deutschen Teil der BOLD-Studie zeigte sich eine höhere Prävalenz der COPD-Schweregrade I und II (nach GOLD-Klassifikation), auch lag die COPD-Prävalenz insgesamt bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Der Anteil an Raucher betrug ca. 20%. In den hier untersuchten Studien handelt es sich bei dem eingeschlossenen Patientengut überwiegend um Patienten der GOLD Stufe D. Die aktuelle GOLD-Leitlinie berücksichtigt für die Einteilung der COPD-Schweregrade drei unabhängige Kriterien, woraus sich eine Mehrfelder-Matrix ergibt. Einbezogen wird neben der Lungenfunktionsdiagnostik (FEV₁ in % vom Soll) als separate Klassifizierung (GOLD-Stadien I-IV) auch die Exazerbationshistorie und die Ausprägung der Symptomatik (CAT und/oder mMRC), worauf die Risikoabschätzung der Patienten in die Gruppen GOLD A-B-C-D beruht (¹⁰GOLD, 2018). Diese neue GOLD-Klassifikation löst die frühere Schweregrad-Einteilung (GOLD I-IV) ab, die sich rein an den spirometrischen Befunden (FEV₁) orientierte. Die Geschlechterverteilung entspricht mit jeweils ca. 2/3 männliche Patienten den Ergebnissen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie, ebenso wie die Verteilung des Raucherstatus innerhalb der Studienpopulation.

Die Einschlusskriterien der Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 stimmen mit den Diagnosekriterien der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für COPD (⁵⁷BÄK, et al., 2012) überein, ebenso wie die durchgeführten Analysen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapien. Zudem wurden in den hier untersuchten Studien alle Wirkstoffe bzw.

Wirkstoffkombinationen gemäß der in Deutschland für diese Indikation zugelassenen Dosierungen eingesetzt. Die Interventionen, die in den eingeschlossenen Studien stattfanden, entsprechen demzufolge den im Versorgungsalltag üblichen Therapien bei COPD.

Da sowohl die Interventionen als auch die Populationen in den hier untersuchten Studien weitgehend den deutschen Versorgungsalltag widerspiegeln, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Des Weiteren wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dazu wurden insgesamt 3 RCTs (Evidenzstufe 1b) herangezogen: zwei FF/UMEC/VI-Studien und eine BDP/FF/GB-Studie. Die FF/UMEC/VI Studiendaten sind, ebenso wie die BDP/FF/GB Studiendaten aufgrund Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von erwachsenen Patienten mit COPD repräsentativ und erlauben somit eine valide Beurteilung des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels. Von der BDP/FF/GB-Studie lagen nur publizierte Daten vor; die dort dargestellte Patientenpopulation erfüllt jedoch nur teilweise die Kriterien des Anwendungsgebietes, das auf Patienten die mit ICS+LABA vorbehandelt sind eingeschränkt ist. Um eine Vergleichbarkeit der Studiendaten für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen den eingeschlossenen Studien sicherzustellen, wurde der adjustierte indirekte Vergleich auf Basis der jeweiligen ITT-Population, für die diese Einschränkung des Anwendungsgebietes nicht berücksichtigt ist, durchgeführt.

Insgesamt wurde die höchst mögliche und verfügbare Evidenz für den adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt.

Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nur ergänzend in das Dossier aufgenommen, er wird jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In den folgenden beiden Tabellen sind die für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-249: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,43 (0,21; 0,85)	0,016	erheblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 0,62 (0,33; 1,18)	0,155	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,78 (0,67; 0,90)	0,001	gering
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,79 (0,68; 0,93)	0,005	gering
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,64 (0,47; 0,86)	0,003	beträchtlich

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,88 (0,79; 0,98)	0,031	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,88 (0,78; 1,00)	0,066	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,72 (0,54; 0,95)	0,028	gering
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,76 (0,65; 0,89)	<0,001	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,78 (0,66; 0,92)	0,003	gering
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,67 (0,48; 0,94)	0,019	gering
TDI Responder²			
(Definition 1) [1]	RR: 0,87 (0,70; 1,08)	0,233	-
(Definition 2) [2]	RR: 0,77 (0,58; 1,01)	0,057	-
(Definition 3) [3]	RR: 0,78 (0,61; 1,00)	0,045	gering
(Definition 4) [4]	RR: 0,83 (0,62; 1,10)	0,225	-
EQ-5D VAS	MD: 0,0 (-1,6; 1,5)	0,960	-
PGR	OR: 0,85 (0,70; 1,04)	0,124	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ Responder	RR: 0,82 (0,73; 0,92)	<0,001	gering
CAT Responder	RR: 0,90 (0,80; 1,01)	0,066	-
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,00 (0,93; 1,07)	>0,999	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,48 (0,33; 0,71)	<0,001	beträchtlich

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 0,56 (0,36; 0,87)	0,011	gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,96 (0,77; 1,19)	0,688	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,34 (0,99; 1,82)	0,062	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,48 (0,83; 2,62)	0,213	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: 0,41 (0,15; 1,13)	0,095	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,98 (0,73; 1,32)	0,934	-
Okuläre Effekte	RR: 1,53 (0,50; 4,69)	0,604	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 1,89 (0,78; 4,59)	0,172	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: 4,25 (0,54; 33,46)	0,183	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,59 (0,35; 1,00)	0,054	-
Hypersensitivität	RR: 0,89 (0,56; 1,42)	0,615	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,33 (0,87; 2,04)	0,231	-
Pneumonie	RR: 1,78 (1,13; 2,82)	0,013	geringerer
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,84 (0,58; 1,22)	0,347	-
Tremor	RR: 0,47 (0,03; 7,53)	0,539	-
Harnretention	RR: 0,47 (0,07; 3,34)	0,598	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=1220) vs. UMEC/VI (N=576)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg) ² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-ICS+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=467) vs. UMEC/VI (N=220)) RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 [3] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5 [4] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5 Quellen: ¹ GSK, 2017: Tabellen 3.095, 5.074, 3.027, 3.028, 3.025, 3.044, 3.057, 3.031, 3.071, 3.072, 3.073, 3.118, 3.116, 3.120, 3.122, 3.192, 3.152, 3.169, 3.184, 5.003, 5.064, 5.061, 5.018, 5.033, 5.087)			

Tabelle 4-250: 200812: FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg) in der ITT-ICS+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur Ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,03 (0,59; 1,79)	0,918	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,04 (0,65; 1,66)	0,883	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,08 (0,66; 1,76)	0,764	-

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,48 (0,04; 5,27)	0,617	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,85 (0,52; 1,40)	0,529	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,89 (0,53; 1,48)	NBB	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,31 (0,03; 3,76)	0,357	-
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 1,08 (0,92; 1,26)	0,377	-
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 1,01 (0,84; 1,22)	>0,999	-
TDI Responder (Definition 3) [3]	RR: 1,05 (0,88; 1,24)	0,626	-
TDI Responder (Definition 4) [4]	RR: 0,97 (0,79; 1,20)	0,814	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ Responder	RR: 1,02 (0,83; 1,26)	0,906	-
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,11 (0,84; 1,46)	0,476	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: NBB	NBB	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: NBB	NBB	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,80 (0,25; 2,58)	0,714	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 1,21 (0,33; 4,41)	>0,999	-

200812 - ITT-ICS+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=147) vs. FF/VI+UMEC (N=142)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
(nicht tödlich) ohne Exazerbationen			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 2,90 (0,31; 27,53)	0,623	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,21 (0,33; 4,41)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 0,97 (0,06; 15,30)	>0,999	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,97 (0,06; 15,30)	>0,999	-
Hypersensitivität	RR: 1,93 (0,18; 21,07)	>0,999	-
Lokale Steroideffekte	RR: 2,90 (0,31; 27,53)	0,623	-
Pneumonie	RR: 1,93 (0,18; 21,07)	>0,999	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	RR: 0,97 (0,14; 6,76)	>0,999	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>1 Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg)</p> <p>RR=Relatives Risiko; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2</p> <p>[3] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1,5</p> <p>[4] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2,5</p> <p>Quellen: (GSK, 2017: Tabellen 3.3, 2.2, 2.5, 2.26, 2.4, 2.38, 2.39, 2.40, 2.62, 2.60, 2.64, 2.66, 2.88, 3.30)</p>			

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. In die 52-wöchige Studie CTT116855 (IMPACT) wurden 10.355 Patienten mit instabiler COPD eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI etablierten dualen Kombinationspräparaten hinsichtlich des primären Endpunktes „Exazerbationen“ überlegen ist. Des Weiteren wurde eine 24-wöchige Nicht-Unterlegenheitsstudie (Studie 200812) an 1.055 Patienten (ITT-Population) durchgeführt, um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI vergleichbar zu einer offenen Dreifachkombination (FF/VI + UMEC) primär im Hinblick auf den Lungenfunktionsparameter FEV₁ ist. Um die ZVT-Vorgaben zu erfüllen, wurden die oben genannten Subpopulationen (ICS+LABA vorbehandelte Patienten) aus diesen beiden Studien herangezogen. Diese Subpopulationen umfassen insgesamt 2.085 Patienten, von denen ca. 86% aus der Studie CTT116855 (IMPACT) stammen. Beide Studien beinhalten patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei 13 von 39 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu LAMA/LABA (UMEC/VI). In den drei Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen konnte jeweils in mindestens einem Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit von FF/UMEC/VI demonstriert werden, aber auch in der Kategorie Mortalität erwies sich FF/UMEC/VI der ZVT überlegen.

In der Kategorie „Mortalität“ zeigte sich eine Reduktion von 57% für den Endpunkt „Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache“; so wurde die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalls innerhalb von 52 Wochen von 3,0% (unter UMEC/VI) auf 1,4% (unter FF/UMEC/VI) erheblich reduziert (Hazard Ratio (HR): 0,43; 95% Konfidenzintervall (KI): (0,21; 0,85); p=0,016). Unter UMEC/VI kam es bei 576 Patienten zu insgesamt 16 Todesfällen (2,8%), während es unter FF/UMEC/VI bei 1220 Patienten zu insgesamt 16 Todesfällen kam (1,3%). Die Analyse der adjudizierten Todesursachen-spezifischen Mortalität zeigte ein ähnliches Bild zugunsten von FF/UMEC/VI: Unter FF/UMEC/VI bzw. UMEC/VI wurden 3 bzw. 6 Todesfälle kardiovaskulärer Ursache während der Studiendauer beobachtet; dies entspricht einer Rate von 2,6 bzw. 12,0 pro 1.000 Patientenjahre. Es kam zu 5 bzw. 3 Todesfällen mit Ursache im Atmungssystem (Rate pro 1.000 Patientenjahre: 4,4 bzw. 6,0). Insgesamt traten 7 bzw. 5 Todesfälle auf, die mit der zugrundeliegenden COPD-Erkrankung assoziiert waren (Rate pro 1.000 Patientenjahre: 6,2 bzw. 10,0).

Im Gegensatz zu bisherigen Mortalitätsuntersuchungen bei COPD-Patienten (⁷⁴Vestbo, et al., 2016; ⁷⁵Calverley, et al., 2007) konnte insoweit erstmalig ein signifikanter Therapieerfolg im Hinblick auf das Überleben der Patienten gezeigt werden.

In der Kategorie „Morbidität“ konnte für insgesamt 8 Endpunkte zu Exazerbationen eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten zwischen 12% (Anteil moderater oder schwerer Exazerbationen: Relatives Risiko (RR): 0,88; 95% KI: (0,79; 0,98); p=0,031)) und 36% (Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation: HR: 0,64; 95% KI (0,47; 0,86); p=0,003) durch FF/UMEC/VI gezeigt werden. Außerdem lag ein statistisch signifikanter Effekt beim Endpunkt TDI Responder vor (RR: 0,78; 95% KI: (0,61; 1,00), p=0,045).

Für den deutschen Versorgungskontext konnte, auf Grund der in beiden Studien beobachteten geringen Anzahl schwerer COPD Exazerbationen die zur Hospitalisierung führten (in der CTT116855(IMPACT) je ein Patient pro Behandlungsarm und kein Patient in der 200812) für die kleine Subpopulation der deutschen Patienten keine valide Einschätzung abgeleitet werden.

Der beobachtete Mortalitätsvorteil unter FF/UMEC/VI gegenüber der ZVT kann auf den kombinierten Effekt des ICS FF und der Bronchodilatoren UMEC/VI in einer symptomatischen Patientenpopulation mit deutlicher Einschränkung der Lungenfunktion und einer Exazerbationsvorgeschichte, die zum Großteil kardiovaskuläre Risiken / Erkrankungen als Komorbiditäten aufzeigt, zurückgeführt werden. Mit der gezeigten Reduktion von Exazerbationen, insbesondere derer, die einer Hospitalisierung bedürfen, bleibt die betroffene Patientenpopulation stabiler und hat somit ein geringeres Risiko, an ihrer zugrundeliegenden COPD oder an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Weiterführende Analysen der Mortalitätsdaten werden derzeit für die IMPACT-Studie durchgeführt.

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 48% Respondern bezüglich der SGRQ-Veränderung, im Vergleich zu 39% unter UMEC/VI (RR: 0,82; 95% KI (0,73; 0,92); $p < 0,001$).

Schließlich zeigte sich auch bei dem Nebenwirkungsendpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ eine signifikante Reduktion durch FF/UMEC/VI; und zwar von 8,3% auf 4,0% (RR: 0,48; 95% KI: (0,33; 0,71); $p < 0,001$). Bei diesem Endpunkt werden auch Exazerbationen als Abbruchgründe berücksichtigt. Da Exazerbationen bereits bei den Morbiditätseindpunkten ausgewertet wurden, wurde eine weitere Analyse durchgeführt, bei der „Exazerbation“ als Abbruchgrund nicht berücksichtigt wurde. Auch bei dieser Analyse bleibt der positive und statistisch signifikante Effekt erhalten („Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen“, Reduktion von 5,9% auf 3,3% (RR: 0,56 95% KI: (0,36; 0,87); $p = 0,011$)).

Für den Nebenwirkungsendpunkt „Pneumonien“ zeigte sich in der Studie CTT116855 (IMPACT) ein signifikanter Unterschied: hier stand einer Pneumonierate von 3,8% unter UMEC/VI eine Rate von 6,8% unter FF/UMEC/VI gegenüber (RR: 1,78; 95% KI: (1,13; 2,82); $p = 0,013$). Zur Einordnung der beobachteten Pneumonieraten ist die hohe Morbidität der zugrundeliegenden Studienpopulation in der Studie CTT116855 (IMPACT) zu berücksichtigen, die sich auch im erhöhten Auftreten von Pneumonien im LABA/LAMA-Vergleichsarm widerspiegelt.

Dabei entspricht der beobachtete Behandlungsunterschied dem bekannten Sicherheitsprofil respektive Nutzen-Risiko-Profil inhalativer Kortikosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten mit erhöhtem Morbiditätsaufreten (³Kew, et al., 2014). Die EMA (European Medicines Agency) beurteilte dieses Nutzen-Risiko-Profil ICS-haltiger Arzneimittel bei COPD. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) schlussfolgerte, dass bei COPD Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt waren, zwar ein erhöhtes Pneumonierisiko auftrat – für dieses jedoch keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Kortikosteroiden belegt werden konnte (⁵EMA, 2016). In Gegenüberstellung zu

den Risiken überwogen die Vorteile durch inhalative Kortikosteroide laut Untersuchungen des Komitees (EPAR, 2016). Gleichzeitig liegen im Unterschied zu den betreffenden Dreifachtherapie-Wirkstoffen für das zu bewertende inhalative Kortikosteroid Fluticasonfuroat im Indikationsgebiet COPD umfangreiche Dosisfindungsuntersuchungen vor. In diesen Studien wurde für ein patientenindividuelles, optimiertes Nutzen-Risiko-Profil die Fluticasonfuroat-Dosierung 100 mcg identifiziert, unter der die jährliche Exazerbationsreduktion mit höheren Dosierungen vergleichbar war, und zugleich eine geringere Pneumonierate auftrat als bei höherdosierten Kortikosteroidvergleichsdosen (⁵⁹Dransfield, et al., 2014).

Für eine Gesamtnutzenabwägung sollte neben dem beobachteten Pneumonieeffekt vor allem der vorliegende positive Exazerbationseffekt beachtet werden. Der Reduktion des Risikos von Exazerbationen, insbesondere bei COPD-Patienten mit hohem Schweregrad kommt eine besondere Bedeutung zu, da Exazerbationen in der Regel mit einer dauerhaften Zunahme der Morbidität einhergehen. In der Studie CTT116855 (IMPACT) stehen den Pneumonieraten von 6,8% bzw. 3,8% (FF/UMEC/VI bzw. UMEC/VI) folgende Raten für moderate oder schwere Exazerbationen gegenüber: 40% bzw. 45%.

In der Studie 200812 zeigten sich zudem keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen FF/UMEC/VI und der offenen Dreifachkombination der gleichen Wirkstoffe (FF/VI + UMEC), somit konnte die Nichtunterlegenheit der geschlossenen gegenüber der offenen Dreifachkombination gezeigt werden.

Darüber hinaus wurde FF/UMEC/VI mit einer anderen fixen Dreifachkombination (BDP/FF/GB - Trimbaw) verglichen. Dazu wurde in Ermangelung einer direkten Vergleichsstudie ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, mit ICS/LABA als Brückenkomparator. Nachdem keine direkte Vergleichsstudie identifiziert werden konnte, wurden geeignete Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich mit ICS/LABA als Brückenkomparator herangezogen. Dazu wurden mit den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) zwei Studien zu FF/UMEC/VI und mit Singh 2016 (TRILOGY) eine Studie mit BDP/FF/GB identifiziert, die für den adjustierten indirekten Vergleich verwendet wurden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB für den Endpunkt TDI Responder nach einem Beobachtungszeitraum von 52 Wochen, wenn das Relative Risiko herangezogen wurde. Bei Odds Ratio und adjustierter Risikodifferenz zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die weiteren Endpunkte: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich), COPD Exazerbationen, TDI, SGRQ, SGRQ Responder, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ Responder lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Zusammenfassend zeigt sich folgendes Bild:

In der 24-wöchigen 200812-Studie wurde die Nichtunterlegenheit zwischen der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI und der offenen Dreifachkombination FF/VI + UMEC in allen patientenrelevanten Endpunkten bestätigt.

In der 52-wöchigen Überlegenheitsstudie CTT116855 (IMPACT) konnte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ein signifikanter Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT („eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“) gezeigt werden. Den beobachteten positiven Effekten in der Kategorie Nebenwirkungen („Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit bzw. ohne Exazerbationen“) steht ein negativer Effekt bezüglich der Pneumonierate gegenüber. Dieser Pneumonie-Effekt entspricht dem Sicherheitsprofil inhalativer Kortikosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf relevante Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppen.

Aufgrund des beobachteten Mortalitätsvorteils und des positiven Effektes auf die Lebensqualität, der Konsistenz der gezeigten Ergebnisse zugunsten von FF/UMEC/VI sowie der Robustheit im Vergleich zur Studien-Gesamtpopulation mit über 10.000 Patienten leitet GSK daraus insgesamt einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ab.

In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier wird als Aussagesicherheit ein „Hinweis“ abgeleitet, da der Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT auf einer Studie mit statistisch signifikanten Effekten beruht (³⁰IQWiG, 2017). Bei der zugrundeliegenden Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-251: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (ohne vorherige Dreifachtherapie aus ICS+LABA+LAMA)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Der in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellte indirekte Vergleich dient als zusätzliche Evidenz, um FF/UMEC/VI mit einer anderen fixen Dreifachkombination (BDP/FF/GB - Trimbaw) zu vergleichen. Die entsprechenden Ergebnisse werden aber nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-252: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
RCT			
CTT116855 (IMPACT)	ja (³¹ GSK, 2017)	clinicaltrials.gov: NCT02164513 (³⁸ clinicaltrials.gov, 2017) EU-CTR: 2013-003075-35 (³⁹ EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2013-003075-35-NL (⁴⁰ ICTRP, 2017) NCT02164513 (⁴¹ ICTRP, 2017) PER-042-14 (⁴² ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2013-003075-35 (⁴³ PharmNet.Bund, 2017)	nein
200812	ja (⁵⁰ GSK, 2017)	clinicaltrials.gov: NCT02729051 (⁴⁴ clinicaltrials.gov, 2017) EU-CTR: 2015-005212-14 (⁴⁵ EUCTR, 2016) WHO ICTRP: EUCTR2015-005212-14-ES (⁴⁶ ICTRP, 2017) NCT02729051 (⁴⁷ ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: n.a.	ja (⁴⁸ Bremner, et al., 2018)

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
Indirekter Vergleich			
CTT116855 (IMPACT)	ja (³² GSK, 2018)	clinicaltrials.gov: NCT02164513 (³⁸ clinicaltrials.gov, 2017) EU-CTR: 2013-003075-35 (³⁹ EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2013-003075-35-NL (⁴⁰ ICTRP, 2017) NCT02164513 (⁴¹ ICTRP, 2017) PER-042-14 (⁴² ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2013-003075-35 (⁴³ PharmNet.Bund, 2017)	nein
CTT116853 (FULFIL)	ja (⁷⁰ GSK, 2016)	clinicaltrials.gov: NCT02345161 (⁶⁰ clinicaltrials.gov, 2017) EU-CTR: 2013-003073-10 (⁶¹ EUCTR, 2016) WHO ICTRP: EUCTR2013-003073-10-IT (⁶² ICTRP, 2015) NCT02345161 (⁴⁹ ICTRP, 2016) PharmNet.Bund: 2013-003073-10 (⁶³ PharmNet.Bund, 2016)	ja (⁷¹ Lipson, et al., 2017)
Singh 2016 (TRILOGY)	nein	clinicaltrials.gov: NCT01917331 (⁶⁴ clinicaltrials.gov, 2017) EU-CTR: 2013-001057-27 (⁶⁵ EUCTR, 2017) WHO ICTRP: NCT01917331 (⁶⁶ ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2013-001057-27 (⁶⁷ PharmNet.Bund, 2016)	ja (⁷² Singh, et al., 2016)

4.7 Referenzliste

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

1. EMA, European Medicines Agency. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Trelegy Ellipta CHMP EPAR) 2017 12.11.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004363/human_med_002191.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Trelegy Ellipta. Nov. 2017.
3. Kew KM; Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library. 2014. Mar 10;(3):CD010115.
4. Dransfield MT; Bourbeau J; Jones PW; Hanania NA; Mahler DA; Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. The Lancet Respiratory Medicine. 2013; 1(3): 210-23.
5. EMA, European Medicines Agency. Assessment Report (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PARC) (EPAR). 17.03.2016.
6. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-097 am 07.10.2015. 13.11.2015.
7. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason zur Behandlung der COPD - Beratungsanforderung 2016-B-187 - Hier: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 10.10.2017.
8. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan (RAP) for 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 (GSK2834425 (GSK573719+GW642444+GW685698)). 14.07.2017.
9. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for 200812: 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) GSK2834425 (GW685698, GSK573719, GW642444)). 22.06.2017.
10. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report 2018. 23.01.2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

11. Jones PW; Beeh KM; Chapman KR; Decramer M; Mahler DA; Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 189(3): 250-5.

12. Cazzola M; MacNee W; Martinez F; Rabe KF; Franciosi L; Barnes P, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *European Respiratory Journal*. 2008; 31(2): 416-69.

13. EMA, European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2012. 30.05.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.

14. 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 – Umeclidinium/Vilanterol 2015. 10.12.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf.

15. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 148 - Aclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012. 06.02.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

16. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 355 - Aclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (2) 2016. 18.01.2016. Available from: https://www.iqwig.de/download/A15-45_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

17. Mahler DA; Witek Jr TJ. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2005; 2(1): 99-103.

18. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 137 - Tiotropiumbromid bei COPD 2012. 19.12.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.

19. EMA, European Medicines Agency. Scientific Advice GSK 573719. 23.09.2010.

20. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 248 - Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2014. 15.1.2017. Available from: https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. GSK, GlaxoSmithKline. Beratungsanfrage Studien COPD, BDI-TDI SAC. 15.07.2016.
22. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2016-B-102 Umeclidinium/Vilanterol zur Behandlung der mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. 23.08.2016.
23. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for CTT116853: Post-hoc Analysis to Define the Threshold for Responder and to Determine the Minimal Important Difference (MID) for Self-administered Computerized Version of BDI-TDI (SAC BDI-TDI) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (RAP). 14.02.2017.
24. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol CTT116853, Population Intent-to-Treat, Table 1, Summary of SAC TGI Score by Visit. 16.03.2017.
25. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 337 - Tiotropium/Olodaterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A15-31) 2015 16.11.2015. Available from: https://www.iqwig.de/download/A15-31_Tiotropium-Olodaterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
26. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tiotropium/Olodaterol 2016. 09.02.2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3575/2016-02-04_AM-RL-XII_Tiotropium_Olodaterol_2015-08-15-D-175_TrG.pdf.
27. Pickard AS; Wilke C; Jung E; Patel S; Stavem K; Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respiratory Medicine*. 2008; 102(4): 519-36.
28. Jones PW; Quirk FH; Baveystock CM; Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *American Review Respiratory Diseases*. 1992; 145(6): 1321-7.

29. Dodd JW; Hogg L; Nolan J; Jefford H; Grant A; Lord VM, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax*. 2011; 66(5): 425-9.

30. IQWiG, Institut 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>.

31. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for supplementary analyses for CTT116855: 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 (RAP, CTT116855). 31.08.2017.

32. GSK, GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomised, 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 ((Study Report, CTT116855). 10.01.2018.

33. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for CTT116855 German Value Dossier (GSK2834425 (GSK573719+GW642444+GW685698), RAP). 31.07.2017.

34. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for 200812 German Value Dossier (200812; RAP). 10.10.2017.

35. Bucher HC; Guyatt GH; Griffith LE; Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50(6): 683-91.

36. DerSimonian R; Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986; 7(3): 177-88.

37. Mantel N; Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 1959; 22(4): 719-48.

38. clinicaltrials.gov. 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) (NCT02164513) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164513?term=NCT02164513&rank=1>.

39. EUCTR, EU Clinical Trials Register,. A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination fluticasone furoate/ umeclidinium/vi... (EUdraCT 2013-003075-35) 2014 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003075-35>.

40. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. 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 luticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease - 12m, Phase III, FF/UMEC/VI vs FF/VI and UMEC/VI COPD exacerbation trial (ICTRP EUCTR2013-003075-35-NL) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003075-35-NL>.

41. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. 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 ministered Once-daily in the Morning Via a Dry Powder Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ICTRP NCT02164513) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164513>.

42. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. 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 (ICTRP PER-042-14) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-042-14>.

43. PharmNet.Bund. 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 (PharmNet 2013-003075-35) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>.

44. clinicaltrials.gov. 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) (NCT02729051) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02729051?term=NCT02729051&rank=1>.

45. EUCTR, EU Clinical Trials Register,. 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 diseases... (EUdraCT 2015-005212-14) 2016 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005212-14>.

46. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. 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) - 200812 (ICTRP EUCTR2015-005212-14-ES 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005212-14-ES>.

47. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. 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) (ICTRP NCT02729051) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729051>.

48. Bremner PR; Birk R; Brealey N; Ismaila AS; Zhu C-Q; Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respiratory Research*. 2018; 19(1): 19.

49. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. 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 (ICTRP NCT02345161) 2016. 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345161>.

50. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase IIIB, 24-week randomized, 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) (Clinical Study Report 200812). 04.12.2017.

51. GSK, GlaxoSmithKline. Zusatzanalysen für CTT116855, Population ICS+LABA (without LAMA). 25.10.2017.
52. GSK, GlaxoSmithKline. Zusatzanalysen für 200812, Population ICS+LABA (without LAMA). 07.11.2017.
53. Gibson GJ; Loddenkemper R; Lundbäck B; Sibille Y. Chronic obstructive pulmonary disease (chapter 13). Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book: European Respiratory Society; 2013.
54. Geldmacher H; Biller H; Herbst A; Urbanski K; Allison M; Buist AS, et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2008; 133(50): 2609-14.
55. Buist AS; McBurnie MA; Vollmer WM; Gillespie S; Burney P; Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet. 2007; 370(9589): 741-50.
56. Lamprecht B; McBurnie MA; Vollmer WM; Gudmundsson G; Welte T; Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest. 2011; 139(4): 752-63.
57. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD - Langfassung Version 1.9 Januar 2012, basierend auf der Fassung vom Februar 2006 (AWMF-Reg-Nr. nvl/003) 2012 20.09.2017. Available from: <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de>.
58. Rothman KJ; Greenland S; Lash TL. Modern Epidemiology 2008.
59. Dransfield MT; Feldman G; Korenblat P; LaForce CF; Locantore N; Pistolesi M, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. Respiratory Medicine. 2014; 108(8): 1171-9.
60. clinicaltrials.gov. 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)

(NCT02345161 2017 04.12.2017. Available from:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345161?term=NCT02345161&rank=1>.

61. EUCTR, EU Clinical Trials Register, 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. (EUdraCT 2013-003073-10) 2016 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003073-10>.

62. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform, 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. (ICTRP EUCTR2013-003073-10-IT) 2015 04.12.2017. Available from:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003073-10-IT>.

63. PharmNet.Bund. 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. (PharmNet 2013-003073-10) 2016 04.12.2017. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>.

64. clinicaltrials.gov. A Phase 3 Randomised Double Blind Randomised Parallel Multinational Trial Comparing a Fixed Combination of Beclometasone+Formoterol+Glycopyrrolate to Foster® in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01917331) 2017 04.12.2017. Available from:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01917331?term=NCT01917331&rank=1>.

65. EUCTR, EU Clinical Trials Register, A 52-week, double-blind, randomized, multinational, multicentre, 2-arm parallel-group, active-controlled clinical trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI in patients with chronic obstructive pulmonary disease (EUdraCT 2013-001057-27) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001057-27>.

66. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A Phase 3 Randomised Double Blind Randomised Parallel Multinational Trial Comparing a Fixed Combination of Beclometasone+Formoterol+Glycopyrrolate to Foster® in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ICTRP NCT01917331) 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01917331>.

67. PharmNet.Bund. A 52-week, double-blind, randomized, multinational, multicentre, 2-arm parallel-group, active-controlled clinical trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (PharmNet.Bund 2013-001057-27) 2016 04.12.2017. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>.

68. clinicaltrials.gov. Active Controlled Trial of CHF5993 Pressurized Metered-dose Inhaler (pMDI) vs Symbicort®Turbuhaler® in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (TRIVERSYTI) (NCT03197818) 2017 04.12.2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03197818?term=NCT03197818&rank=1>.

69. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform,. A 24-week, Double Blind, Double Dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, Active Controlled Clinical Trial of Fixed Combination of Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Plus Glycopyrronium Bromide administered Via pMDI (CHF 5993) Versus the Fixed Combination of Budesonide Plus Formoterol Fumarate (Symbicort® Turbuhaler®) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ICTRP NCT03197818 2017 04.12.2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197818>.

70. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase III, 24 week, randomised, 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 (Clinical Study Report CTT116853). 03.10.2016.

71. Lipson DA; Barnacle H; Birk R; Brealey N; Locantore N; Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine. 2017; 196(4):438-446.

72. Singh D; Papi A; Corradi M; Pavlišová I; Montagna I; Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. The Lancet. 2016; 388(10048): 963-73.

73. Clinicaltrials.gov. Efficacy of Fixed Combination of Beclometasone + Formoterol + Glycopyrrolate Versus Foster® in COPD (NCT01917331, TRILOGY) 2017 30.01.2018. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01917331?term=NCT01917331&r>.

74. Vestbo J; Anderson JA; Brook RD; Calverley PM; Celli BR; Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387(10030): 1817-26.

75. Calverley PM; Anderson JA; Celli B; Ferguson GT; Jenkins C; Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(8): 775-89.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-253: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees	1.146
2	fluticasone* or *685698 or 397864-44-7	4.349
3	#1 or #2	4.349
4	umec* or *573719 or 869113-09-7	210
5	vilanterol* or *642444 or 503068-34-6	331
6	#3 and #4 and #5	44
7	fluticasone*umeclidinium*vilanterol or gsk2834425 or "FF/UMEC/VI"	7
8	#6 or #7	44

Tabelle 4-254: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'fluticasone furoate'/exp	672
2	fluticasone* OR gw*685698 OR '397864-44-7':rn	16.276
3	#1 OR #2	16.276
4	'umeclidinium'/exp	333
5	umec* OR gsk*573719 OR '869113-09-7':rn	565
6	#4 OR #5	565
7	'vilanterol'/exp	418
8	vilanterol* OR gw*642444 OR '503068-34-6':rn	792
9	#7 OR #8	792
10	#3 AND #6 AND #9	171
11	'fluticasone furoate plus umeclidinium plus vilanterol'	5
12	gsk*2834425 OR 'FF/UMEC/VI'	8
13	#11 OR #12	11
14	#10 OR #13	171

Tabelle 4-255: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "Fluticasone"[MeSH Terms]	2989
2	"fluticasone*"[All Fields] OR "gw685698"[All Fields] OR "397864-44-7"[All Fields]	4110
3	#1 OR #2	4110
4	"GSK573719"[Supplementary Concept]	83
5	"umeclidinium*"[All Fields] OR "umec*"[All Fields] OR "gsk573719"[All Fields] OR "869113-09-7"[All Fields]	157
6	#4 OR #5	157
7	"vilanterol"[Supplementary Concept]	135
8	"vilanterol*"[All Fields] OR "gw642444"[All Fields] OR "503068-34-6"[All Fields]	251
9	#7 OR #8	251
10	#3 AND #6 AND #9	22
11	"FF/UMEC/VI"[All Fields] OR "gsk2834425"[All Fields]	2
12	#10 OR #11	22

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-256: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach FF/UMEC/VI

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees	1.146
2	fluticasone* or *685698 or 397864-44-7	4.349
3	#1 or #2	4.349
4	umec* or *573719 or 869113-09-7	210
5	vilanterol* or *642444 or 503068-34-6	331
6	#3 and #4 and #5	44
7	fluticasone*umeclidinium*vilanterol or gsk2834425 or "FF/UMEC/VI"	7
8	#6 or #7	44

Tabelle 4-257: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach BDP/FF/GB

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	952
2	beclomethasone* or beclometasone* or chf*781 or 5534-09-8	2.503
3	#1 or #2	2.503
4	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	645
5	formoterol* or chf*1531 or 43229-80-7	2.361
6	#4 or #5	2.361
7	glycopyrronium* or glycopyrrolate* or 51186-83-5	1.310
8	#3 and #6 and #7	35
9	beclometasone*formoterol*glycopyrro* or beclometasone*glycopyrro*formoterol or chf*5993 or “BDP/FF/GB” or “FF/GB/BDP”	18
10	#8 or #9	37

Tabelle 4-258: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach FF/UMEC/VI

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'fluticasone furoate'/exp	672
2	fluticasone* OR gw*685698 OR '397864-44-7':rn	16.276
3	#1 OR #2	16.276
4	'umeclidinium'/exp	333
5	umec* OR gsk*573719 OR '869113-09-7':rn	565
6	#4 OR #5	565
7	'vilanterol'/exp	418
8	vilanterol* OR gw*642444 OR '503068-34-6':rn	792
9	#7 OR #8	792
10	#3 AND #6 AND #9	171
11	'fluticasone furoate plus umeclidinium plus vilanterol'	5
12	gsk*2834425 OR 'FF/UMEC/VI'	8
13	#11 OR #12	11
14	#10 OR #13	171

Tabelle 4-259: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach BDP/FF/GB

Suchstrategie zu BDP/FF/GB		
Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'beclometasone dipropionate'/exp	7.626
2	beclometasone* OR beclomethasone* OR chf*781 OR '5534-09-8':rn	14.175
3	#1 OR #2	14.175
4	'formoterol fumarate'/exp	950
5	formoterol* OR chf*1531 OR '43229-80-7':rn	7.818
6	#4 OR #5	7.818
7	'glycopyrronium'/exp	5.919
8	glycopyrronium* OR glycopyrrolate* OR glycopyrro* OR '51186-83-5':rn	6.262
9	#7 OR #8	6.262
10	#3 AND #6 AND #9	92
11	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide'/exp	22
12	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide' OR chf*5993 OR 'BDP/FF/GB' OR 'FF/GB/BDP'	26
13	#11 OR #12	26
14	#10 OR #13	92

Tabelle 4-260: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach FF/UMEC/VI

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "Fluticasone"[MeSH Terms]	2989
2	"fluticasone*"[All Fields] OR "gw685698"[All Fields] OR "397864-44-7"[All Fields]	4110
3	#1 OR #2	4110
4	"GSK573719"[Supplementary Concept]	83
5	"umeclidinium*"[All Fields] OR "umec*"[All Fields] OR "gsk573719"[All Fields] OR "869113-09-7"[All Fields]	157
6	#4 OR #5	157
7	"vilanterol"[Supplementary Concept]	135
8	"vilanterol*"[All Fields] OR "gw642444"[All Fields] OR "503068-34-6"[All Fields]	251
9	#7 OR #8	251
10	#3 AND #6 AND #9	22
11	"FF/UMEC/VI"[All Fields] OR "gsk2834425"[All Fields]	2
12	#10 OR #11	22

Tabelle 4-261: Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach BDP/FF/GB

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.12.2017	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"beclomethasone"[MeSH Terms]	2914
2	"beclometasone"[All Fields] OR "beclomethasone"[All Fields] OR "chf 781"[All Fields] OR "5534-09-8"[All Fields]	3759
3	#1 OR #2	3759
4	Formoterol fumarate[Supplementary Concept] OR "formoterol fumarate"[MeSH Terms]	1567
5	"formoterol*" [All Fields] OR "chf 1531" [All Fields] OR "43229-80-7" [All Fields]	2203
6	#4 OR #5	2203
7	"glycopyrronium*" [All Fields] OR "glycopyrrolate*" [All Fields] OR "glycopyrro*" [All Fields] OR "51186-83-5" [All Fields]	1354
8	#3 AND #6 AND #7	10
9	"BDP/FF/GB" [All Fields] OR "FF/GB/BDP" [All Fields] OR "chf 5993" [All Fields]	3
10	#8 OR #9	10

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-262: **Suchstrategie in clinicaltrials.gov** nach FF/UMEC/VI

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie	Advanced Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol OR FF/UMEC/VI OR gsk2834425 [Other Terms]
Treffer	79

Tabelle 4-263: **Suchstrategie im EU Clinical Trials Register** nach FF/UMEC/VI

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie	Basic Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR "fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol" OR "FF/UMEC/VI" OR gsk2834425
Treffer	38

Tabelle 4-264: **Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach FF/UMEC/VI**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie	Basic Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol OR FF/UMEC/VI OR gsk2834425
Treffer	117

Tabelle 4-265: **Suchstrategie in Pharmnet.Bund nach FF/UMEC/VI**

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie	?umec? [Textfelder] ODER ?573719? [Textfelder] ODER 869113-09-7 [CAS-number] ODER ?2834425? [Textfelder]
Treffer	26

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheTabelle 4-266: **Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie 1	Advanced Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol OR FF/UMEC/VI OR gsk2834425 [Other Terms]
Treffer 1	79
Suchstrategie 2	Advanced Search: beclometasone OR beclomethasone OR bdp OR CHF 781 OR 5534-09-8 OR Beclometasone/formoterol/glycopyrrolate OR BDP/FF/GB OR FF/GB/BDP OR CHF 5993
Treffer 2	206

Tabelle 4-267: **Suchstrategie in EU Clinical Trials Register nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie 1	Basic Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR "fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol" OR "FF/UMEC/VI" OR gsk2834425
Treffer 1	38
Suchstrategie 2	Basic Search: "chf 781" OR "chf 5993" OR "FF/GB/BDP" OR bdp OR "Beclometasone/formoterol/glycopyrrolate" OR "BDP/FF/GB" OR 5534-09-8 OR beclomethasone OR beclometasone
Treffer 2	208

Tabelle 4-268: **Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie 1	Basic Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol OR FF/UMEC/VI OR gsk2834425
Treffer 1	117
Suchstrategie 2	Basic Search: beclometasone OR beclomethasone OR bdp OR chf 781 OR 5534-09-8 OR beclometasone/formoterol/glycopyrrolate OR BDP/FF/GB OR FF/GB/BDP OR chf 5993
Treffer 2	242

Tabelle 4-269: **Suchstrategie in Pharmnet.Bund nach FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB**

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.12.2017
Suchstrategie: 1	?umec? [Textfelder] ODER ?573719? [Textfelder] ODER 869113-09-7 [CAS-number] ODER ?2834425? [Textfelder]
Treffer: 1	26
Suchstrategie: 2	?beclometasone? [Textfelder] ODER ?bdp? [Textfelder] ODER ?781? [Textfelder] ODER 5534-09-8 [CAS-number] ODER ?5993? [Textfelder]
Treffer 2	40

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-270: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A	Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations	Respiratory Medicine. 2015;109(7):870-81.	E6
2	Ismaila AS, Birk R, Shah D, Zhang S, Brealey N, Risebrough NA, Tabberer M, Zhu CQ, Lipson Da	Once-Daily Triple Therapy in Patients with Advanced COPD: Healthcare Resource Utilization Data and Associated Costs from the FULFIL Trial	Advances in Therapy. 2017;34(9):2163-72.	E3
3	Lipson D, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas D, Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu CQ, Pascoe SJ	FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017; 196(4):438-46.	E3
4	Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, Dransfield MT, Pavord I, Barnes N	A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol	European Respiratory Journal. 2016;48(2):320-30	A1
5	Allen A, Bal J, Moore A, Stone S, Tombs L	Bioequivalence and dose proportionality of inhaled fluticasone furoate	Journal of Bioequivalence and Bioavailability. 2014;6(1):24-32.	E1
6	Crawley A, Laubscher T, Muddiman P, Kosar L	Pharmacologic management of COPD: Breadth of products for encouraging a breath of air	Canadian Family Physician. 2016;62(5):410-4 and e243-e8	A1
7	Kirsten A, Watz H	LABA, LAMA and combinations. Critical evaluation of pharmacotherapy	Pneumologie. 2014;11(2):127-34.	A1
8	Zhou QT, Leung SSY, Tang P, Parumasivam T, Loh ZH, Chan HK	Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections	Advanced Drug Delivery Reviews. 2015;85:83-99.	A1
9	Zhu Y, Zhang T, Li H, Yang Y, Chen Q, Kong L, Tai B	Discovering the relative efficacy of inhaled medications for chronic obstructive pulmonary disease: Multiple treatment comparisons	Cellular Physiology and Biochemistry. 2017;41(4):1532-46.	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-271: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschlussgrund
Suche zu FF/UMEC/VI				
1	Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A	Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations	Respiratory Medicine. 2015;109(7):870-81.	E6
2	Ismaila AS, Birk R, Shah D, Zhang S, Brealey N, Risebrough NA, Tabberer M, Zhu CQ, Lipson Da	Once-Daily Triple Therapy in Patients with Advanced COPD: Healthcare Resource Utilization Data and Associated Costs from the FULFIL Trial	Advances in Therapy. 2017;34(9):2163-72.	E3
3	Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, Dransfield MT, Pavord I, Barnes N	A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol	European Respiratory Journal. 2016;48(2):320-30	A1
4	Allen A, Bal J, Moore A, Stone S, Tombs L	Bioequivalence and dose proportionality of inhaled fluticasone furoate	Journal of Bioequivalence and Bioavailability. 2014;6(1):24-32.	E1
5	Crawley A, Laubscher T, Muddiman P, Kosar L	Pharmacologic management of COPD: Breadth of products for encouraging a breath of air	Canadian Family Physician. 2016;62(5):410-4 and e243-e8	A1
6	Kirsten A, Watz H	LABA, LAMA and combinations. Critical evaluation of pharmacotherapy	Pneumologie. 2014;11(2):127-34.	A1
7	Zhou QT, Leung SSY, Tang P, Parumasivam T, Loh ZH, Chan HK	Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections	Advanced Drug Delivery Reviews. 2015;85:83-99.	A1
8	Zhu Y, Zhang T, Li H, Yang Y, Chen Q, Kong L, Tai B	Discovering the relative efficacy of inhaled medications for chronic obstructive pulmonary disease: Multiple treatment comparisons	Cellular Physiology and Biochemistry. 2017;41(4):1532-46.	A1
Suche zu BDP/FF/GB				
Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet und ausgeschlossen				

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-272: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating the Safety And Tolerability Of GSK573719 In Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475436	E1
2	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515502	E6
3	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made with Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732472	E6
4	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study with Inhaled GSK573719 and Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803673	E1
5	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950807	E6
6	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA)Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976144	E1
7	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013974	E1
8	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030965	E6
9	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
10	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110018	E1
11	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128634	E1
12	NCT01313637	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313637	E2
13	NCT01313650	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313650	E2
14	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316887	E2
15	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316900	E2
16	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316913	E2
17	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660	E6
18	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444	E6
19	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362257	E1
20	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372410	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
21	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388	E5
22	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387230	E6
23	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802	E6
24	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521377	E1
25	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator from 2 Configurations a Dry Powder Inhaler	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521390	E1
26	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects with Severe Renal Impairment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571999	E1
27	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination with Fluticasone Furoate in Subjects with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624	E1
28	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects with Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577680	E1
29	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared with Placebo in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636713	E2
30	NCT01641692	A 3-period Crossover Study with GSK573719 as Monotherapy in Adult Subjects with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641692	E1
31	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653483	E1
32	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	E1
33	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702363	E5

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
34	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment with Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520	E6
35	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared with FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725685	E1
36	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772134	E6
37	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772147	E6
38	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared with Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777334	E2
39	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	E6
40	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	E6
41	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	E6
42	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

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
43	NCT01899638	Pharmacokinetics of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899638	E1
44	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared with Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects with COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742	E6
45	NCT01934153	Characterization of Exposure from Topical Administration of 14C Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934153	E1
46	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	E6
47	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment with Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480	E6
48	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	E6
49	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152605	E6
50	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects with an Asthmatic Component	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164539	E6
51	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184611	E2
52	NCT02207829	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared with Tiotropium in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207829	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
53	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236611	E6
54	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	E6
55	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination with Indacaterol Plus Tiotropium	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257385	E6
56	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275052	E6
57	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	E3
58	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487446	E6
59	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487498	E6
60	NCT02552160	DETECT-Register Documentation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552160	E5
61	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563899	E1
62	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570165	E6
63	NCT02673619	A Study to Evaluate Clinical Effect, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Umeclidinium in Palmar Hyperhidrosis Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673619	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
64	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	E6
65	NCT02799784	An Efficacy Study of Umeclidinium/Vilanterol With Tiotropium/Olodaterol in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799784	E6
66	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
67	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	E1
68	NCT03002389	Hyperpolarized Xenon-129 MRI: A New Multi-Dimensional Biomarker to Determine Pulmonary Physiologic Responses to COPD Therapeutics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002389	E5
69	NCT03012061	Phase IIb Study of Umeclidinium (UMEC) Bromide Versus Placebo in Subjects with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012061	E1
70	NCT03034915	A 24-week Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI), UMEC and Salmeterol in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034915	E2
71	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046069	E5
72	NCT03114969	Comparative Study of Error Rates Between ELLIPTA® Dry Powder Inhaler (DPI) and Other DPIs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114969	E5
73	NCT03162055	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combination Relative to Umeclidinium/Vilanterol Fixed-dose Combination Over 24 Weeks in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162055	E2

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
74	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	E1
75	NCT03290287	Acclidinium Bromide Post-Authorisation Safety Study to Evaluate the Risk of Cardiovascular Endpoints	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290287	E5
76	NCT03333018	A Drug Utilisation Post-authorisation Study of New Users of Acclidinium Bromide (Monotherapy or in Combination)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333018	E5
77	NCT03344406	A Study to Evaluate Conceptual Saturation of Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in Subjects with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344406	E1

Tabelle 4-273: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
78	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled dose	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E6
79	2008-001095-77	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 form	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E6
80	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E6
81	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
82	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	E2
83	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	E2
84	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	E2
85	2010-023349-32	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	E2
86	2010-023417-54	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125mcg once-daily alone and in combination with GW642	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023417-54	E2
87	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E6
88	2010-023444-32	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E6
89	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subje	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E6
90	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
91	2011-005913-35	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005913-35	E6
92	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E6
93	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	E6
94	2012-000525-45	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	E6
95	2012-001871-35	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to flutic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E6
96	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16	E6
97	2012-003973-24	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	E2
98	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E6
99	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
100	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)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	E6
101	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -St	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	E6
102	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E3
103	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19	E6
104	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive P	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14	E6
105	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	E6
106	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E6
107	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23	E6
108	2015-001409-15	Study 201012: A Dose-Finding Study of batefenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001409-15	E6

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
109	2016-000585-36	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000585-36	E6
110	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 co	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	E1
111	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E2
112	2016-002843-40	A Phase IIb, 24 week, randomized, double-blind, 3 arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of umeclidinium bromide administered once-daily via a dry po	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002843-40	E1
113	2016-004655-75	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Multicentre, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate fixed-dose combination relative to Umeclidinium/V	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004655-75	E2

Tabelle 4-274: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
114	ACTRN12616001208493	Efficacy of umeclidinium bromide and vilanterol (UMEC/VI) for the slowing of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development in smokers	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616001208493.aspx	E1
115	EUCTR2007-000187-25-DE	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E6

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
116	EUCTR2008-001095-77-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E6
117	EUCTR2009-014543-36-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E6
118	EUCTR2009-016690-15-DE	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E6
119	EUCTR2010-021800-72-DE	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	E2
120	EUCTR2010-021802-39-DE	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	E2
121	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	E2
122	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	E2
123	EUCTR2010-023417-54-SK	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023417-54	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
124	EUCTR2010-023442-75-DE	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E6
125	EUCTR2010-023444-32-CZ	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E6
126	EUCTR2011-001645-33-DE	A Study to Evaluate the Safety and how Effective a Medicine is at one of two doses to Treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E6
127	EUCTR2011-005244-95-DE	A three period study conducted at clinics in the US, Europe and South America to compare the effectiveness of different doses of a new investigational drug, GSK573719, with placebo (no active treatment) in subjects with mild asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95	E1
128	EUCTR2011-005913-35-SK	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005913-35	E6
129	EUCTR2011-005914-12-DE	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E6
130	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	E6
131	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	E6
132	EUCTR2012-001871-35-CZ	Study to compare Umeclidinium when added to FP/SAL versus placebo when added to FP/SAL in COPD Patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E6

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
133	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	E6
134	EUCTR2012-003973-24-HU	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Different Medicines to Treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	E2
135	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E6
136	EUCTR2013-001827-38-DE	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E6
137	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	E6
138	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	E6
139	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	E3
140	EUCTR2014-000529-19-HU	A 12 week study to compare the effect of two medicines in one inhaler compared to placebo in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19	E6
141	EUCTR2014-000611-14-NL	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14	E6

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
142	EUCTR2014-000883-16-DE	A Study to Measure the Lung Response to Different Doses of a New Medicine for COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16	E6
143	EUCTR2014-000884-42-DE	Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E6
144	EUCTR2014-000885-23-SE	Study to compare umeclidinium with glycopyrronium in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23	E6
145	EUCTR2015-001409-15-DE	Study 201012: A Dose-Finding Study of batefenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001409-15	E6
146	EUCTR2016-000585-36-DE	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000585-36	E6
147	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	E1
148	EUCTR2016-002513-22-SE	Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E2
149	EUCTR2016-002843-40-PL	A randomized, group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of umeclidinium bromide administered once-daily via a dry powder inhaler, versus placebo, in participants with asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002843-40	E1
150	EUCTR2016-004655-75-BG	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate fixed-dose combination relative to Umeclidinium/Vilanterol fixed-dose combination over 24 Weeks in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004655-75	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
151	JPRN-UMIN000021086	A comparison of the additive efficacy of Umeclidinium bromide on fluticasone furoate/vilanterole in asthma-COPD overlap syndrome.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024324	E6
152	JPRN-UMIN000025049	The effectiveness of switching to Tiotropium / Olodaterol combination in patients with COPD	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028828	E5
153	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating the Safety and Tolerability Of GSK573719 In Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00475436	E1
154	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00515502	E6
155	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made with Magnesium Stearate in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732472	E6
156	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study with Inhaled GSK573719 and Placebo	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00803673	E1
157	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00950807	E6
158	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA)Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00976144	E1
159	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01013974	E1
160	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01030965	E6
161	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01039675	E6
162	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01110018	E1
163	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01128634	E1
164	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316887	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)		
165	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316900	E2
166	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316913	E2
167	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323660	E6
168	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328444	E6
169	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01362257	E1
170	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01372410	E6
171	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01376388	E5
172	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01387230	E6
173	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521377	E1
174	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator From 2 Configurations a Dry Powder Inhaler.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521390	E1
175	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects with Severe Renal Impairment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01571999	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
176	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination with Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573624	E1
177	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects with Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01577680	E1
178	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared with Placebo in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01636713	E2
179	NCT01641692	A 3-period Crossover Study with GSK573719 as Monotherapy in Adult Subjects with Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01641692	E1
180	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653483	E1
181	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
182	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01702363	E5
183	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment with Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01716520	E6
184	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared with FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01725685	E1
185	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772134	E6
186	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772147	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
187	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared with Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01777334	E2
188	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	E6
189	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	E6
190	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	E6
191	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
192	NCT01899638	Pharmacokinetics of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01899638	E1
193	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared with Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects with COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01899742	E6
194	NCT01934153	Characterization of Exposure from Topical Administration of [14C] Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01934153	E1
195	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	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
196	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment with Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02014480	E6
197	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	E6
198	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02152605	E6
199	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164539	E6
200	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02184611	E2
201	NCT02207829	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared with Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207829	E6
202	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02236611	E6
203	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	E6
204	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination with Indacaterol Plus Tiotropium	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257385	E6
205	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275052	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
206	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	E3
207	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487446	E6
208	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487498	E6
209	NCT02552160	DETECT-Register DocumEnTation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02552160	E5
210	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02563899	E1
211	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570165	E6
212	NCT02673619	A Study to Evaluate Clinical Effect, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Umeclidinium in Palmar Hyperhidrosis Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02673619	E1
213	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	E6
214	NCT02799784	An Efficacy Study of Umeclidinium/Vilanterol With Tiotropium/Olodaterol in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799784	E6
215	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
216	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	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
217	NCT03012061	Phase IIb Study of Umeclidinium (UMEC) Bromide Versus Placebo in Subjects with Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012061	E1
218	NCT03034915	A 24-week Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI), UMEC and Salmeterol in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03034915	E2
219	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03046069	E5
220	NCT03162055	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combination Relative to Umeclidinium/Vilanterol Fixed-dose Combination Over 24 Weeks in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162055	E2
221	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	E1
222	PER-013-11	DB2113360: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GW642444 and with Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With COPD	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-11	E2
223	PER-018-14	Study DB2116961, A Multicentre, Randomised, Blinded, Double-Dummy, Parallel Group Study to Compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) In A Fixed Dose Combination with Indacaterol Plus Tiotropium in Symptomatic Subjects with Moderate to Very Severe COPD	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=018-14	E6
224	PER-045-12	A Multi-National, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Period Crossover Study with GSK 573719 As Monotherapy in Adult Subjects with Asthma	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=045-12	E1
225	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	E6

Tabelle 4-275: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
226	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients	E6
227	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	E6
228	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	E6
229	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2
230	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2
231	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E2
232	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	E2
233	2011-001645-33	AC4115408: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E6
234	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	E1
235	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
236	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	E6

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
237	2012-001870-27	AC4116135: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroupstudy to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD	E6
238	2012-004018-33	A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma	E1
239	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallelgroup study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in asymptomatic subjects with moderate to very severe COPD	E6
240	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	E6
241	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	E3
242	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	E6
243	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	E6
244	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	E6
245	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E2
246	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
247	2015-001409-15	Study 201012: A Dose-Finding Study of bafenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD	E6

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

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
248	2016-000585-36	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
249	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	E1
250	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-276: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1: FF/UMEC/VI				
1	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating the Safety And Tolerability Of GSK573719 In Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475436	E1
2	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515502	E6
3	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made with Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732472	E6
4	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study with Inhaled GSK573719 and Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803673	E1
5	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950807	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
6	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA) Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976144	E1
7	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013974	E1
8	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030965	E6
9	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675	E6
10	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110018	E1
11	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128634	E1
12	NCT01313637	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313637	E2
13	NCT01313650	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313650	E2
14	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316887	E2
15	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316900	E2
16	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316913	E2
17	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
18	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444	E6
19	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362257	E1
20	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372410	E6
21	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388	E5
22	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387230	E6
23	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802	E6
24	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521377	E1
25	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator From 2 Configurations a Dry Powder Inhaler	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521390	E1
26	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects with Severe Renal Impairment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571999	E1
27	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination with Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624	E1
28	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects with Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577680	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
29	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared with Placebo in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636713	E2
30	NCT01641692	A 3-period Crossover Study with GSK573719 as Monotherapy in Adult Subjects with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641692	E1
31	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653483	E1
32	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	E1
33	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702363	E5
34	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment with Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520	E6
35	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared with FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725685	E1
36	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772134	E6
37	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772147	E6
38	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared with Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777334	E2

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
39	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	E6
40	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	E6
41	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	E6
42	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
43	NCT01899638	Pharmacokinetics of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899638	E1
44	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared with Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742	E6
45	NCT01934153	Characterization of Exposure from Topical Administration of 14C Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934153	E1
46	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	E6
47	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment with Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
48	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	E6
49	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152605	E6
50	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164539	E6
51	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184611	E2
52	NCT02207829	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared with Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207829	E6
53	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236611	E6
54	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	E6
55	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination with Indacaterol Plus Tiotropium	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257385	E6
56	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275052	E6
57	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487446	E6
58	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487498	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
59	NCT02552160	DETECT-Register DocumEnTation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552160	E5
60	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563899	E1
61	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570165	E6
62	NCT02673619	A Study to Evaluate Clinical Effect, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Umeclidinium in Palmar Hyperhidrosis Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673619	E1
63	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	E3
64	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	E6
65	NCT02799784	An Efficacy Study of Umeclidinium/Vilanterol With Tiotropium/Olodaterol in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799784	E6
66	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
67	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	E1
68	NCT03002389	Hyperpolarized Xenon-129 MRI: A New Multi-dimensional Biomarker to Determine Pulmonary Physiologic Responses to COPD Therapeutics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002389	E5
69	NCT03012061	Phase IIb Study of Umeclidinium (UMEC) Bromide Versus Placebo in Subjects with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012061	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
70	NCT03034915	A 24-week Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI), UMEC and Salmeterol in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034915	E2
71	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046069	E5
72	NCT03114969	Comparative Study of Error Rates Between ELLIPTA® Dry Powder Inhaler (DPI) and Other DPIs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114969	E5
73	NCT03162055	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combination Relative to Umeclidinium/Vilanterol Fixed-dose Combination Over 24 Weeks in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162055	E2
74	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	E1
75	NCT03290287	Acclidinium Bromide Post-Authorisation Safety Study to Evaluate the Risk of Cardiovascular Endpoints	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290287	E5
76	NCT03333018	A Drug Utilisation Post-authorisation Study of New Users of Acclidinium Bromide (Monotherapy or in Combination)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333018	E5
77	NCT03344406	A Study to Evaluate Conceptual Saturation of Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in Subjects with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344406	E1
Suchstrategie 2: BDP/FF/GB				
78	NCT00000576	Inhaled Beclomethasone to Prevent Chronic Lung Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000576	E1
79	NCT00000578	NHLBI/NICHD Collaborative Studies of Asthma in Pregnancy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000578	E1
80	NCT00000752	Preventing Frequent Sinus Infections in HIV-Infected Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000752	E1
81	NCT00007761	Does Bipolar Disease Program (BDP) Intervention Improve Long Term Manic and Depressive Symptoms	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007761	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
82	NCT00010283	Beclomethasone in Treating Patients with Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283	E1
83	NCT00043147	Beclomethasone Plus Prednisone in Treating Patients with Graft-Versus-Host Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043147	E1
84	NCT00055666	Compassionate Use of Beclomethasone in Treating Patients with Graft-Versus-Host Disease of the Gastrointestinal Tract	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055666	E1
85	NCT00071552	Efficacy of QVAR vs Flovent Diskus on Small Airways in Poorly Controlled Asthmatic Adolescents/Adult Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071552	E1
86	NCT00079183	Sirolimus as Secondary Therapy in Chronic Graft-Versus-Host Disease Not Responding to Prior Treatment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079183	E1
87	NCT00094016	Evaluation of Two Doses of QVAR by Breath Operated and Metered Dose Inhalers in Asthmatic Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094016	E1
88	NCT00109668	Evaluation of Two Doses of QVAR Versus Placebo by Breath Operated and Metered Dose Inhalers in Moderate Asthmatic Adolescents and Adults on a Stable Regimen of Inhaled Corticosteroids	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109668	E1
89	NCT00115089	7 Day Study of Mast Cell Inhibitor, R926112, in Patients with Symptomatic Seasonal Allergic Rhinitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115089	E1
90	NCT00119496	Rosiglitazone Versus Theophylline in Asthmatic Smokers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119496	E1
91	NCT00200967	Asthma Clinical Research Network (ACRN) Trial - Long-Acting Beta Agonist Response by Genotype (LARGE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200967	E1
92	NCT00220259	Cystic Fibrosis Withdrawal of Inhaled Steroids Evaluation Study (CF WISE Study)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00220259	E1
93	NCT00233896	Randomized Study of Oral Beclomethasone Dipropionate With Ten Days of Prednisone for Treatment of Gastrointestinal GVHD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233896	E1
94	NCT00238082	The Effect of QVAR on Lung Functioning in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238082	E6

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
95	NCT00250341	Non-invasive Measures of Distal Lung Disease in Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00250341	E1
96	NCT00254956	Effects of Ciclesonide And Beclomethasone On Lens Opacification In Adult Subjects With Moderate To Severe Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254956	E1
97	NCT00292201	Statin Treatment in Patients with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292201	E1
98	NCT00346775	Validation of Preference Module Of Experience With Allergic Rhinitis Nasal Sprays Questionnaire (EARNs-Q)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346775	E1
99	NCT00379769	RECORD: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379769	E1
100	NCT00382889	As Needed Beclomethasone/Salbutamol Combination in Single Inhaler for Mild Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382889	E1
101	NCT00394329	Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network Trial - Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma (TREXA)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394329	E1
102	NCT00394368	Efficacy and Tolerability of Beclomethasone Dipropionate 100 µg + Formoterol 6 µg pMDI via HFA-134a vs. Fluticasone 125 µg + Salmeterol 25 µg pMDI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394368	E1
103	NCT00395408	Linear Growth Study (0476-097) (COMPLETED)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395408	E1
104	NCT00402207	The Anti-Inflammatory Effect of Extrafine HFA-Beclometasone Versus HFA-Fluticasone, by Means of Inflammometry	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402207	E1
105	NCT00413387	Efficacy and Tolerability of Beclomethasone Dipropionate 100 µg + Formoterol 6 µg pMDI Via HFA-134a Vs. Budesonide 160 µg + Formoterol 4,5 µg Dry Powder Via Turbuhaler®. (Symbicort®)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413387	E1
106	NCT00422747	Early Diagnosis of Asthma in Young Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422747	E1
107	NCT00437099	Efficacy of Omega-3 Fatty Acids on Borderline Personality Disorder	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437099	E1
108	NCT00476099	Efficacy and Safety Study of Beclometasone/Formoterol Single Inhaler in Patients With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476099	E2

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
109	NCT00476268	Efficacy and Tolerability of Beclometasone/Formoterol Single Inhaler in Patients with Moderate to Severe Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476268	E1
110	NCT00489203	Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203	E1
111	NCT00495157	Asthma Clinical Research Network (ACRN) Trial - Best Adjustment Strategy for Asthma in Long Term (BASALT)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495157	E1
112	NCT00497237	Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol vs Fluticasone Propionate Plus Salmeterol in the 6 Months Step Down Treatment of Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00497237	E1
113	NCT00497523	Efficacy and Safety of Nebulised Beclomethasone Dipropionate Plus as Needed Salbutamol vs as Needed Salbutamol or as Needed Salbutamol/Beclomethasone Fixed Combination in Young Children with Asthma Symptoms	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00497523	E1
114	NCT00528723	Efficacy and Tolerability of Beclomethasone Plus Salbutamol in HFA pMDI Fixed Combination vs Beclomethasone Plus Salbutamol in CFC pMDI Fixed Combination in a 12-week Treatment Period of Adult Patients with Uncontrolled Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528723	E1
115	NCT00532584	Effect of Steroids on Gene Expression in the Healthy Smokers Lungs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532584	E1
116	NCT00557180	Examining the Link Between Obesity, Inflammation, and Response to Asthma Medications	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557180	E1
117	NCT00559689	Study of Inhaled Glucocorticosteroid Administration in Asthma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559689	E1
118	NCT00565266	Asthma Clinical Research Network (ACRN) Trial - Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Corticosteroid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid (TALC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565266	E1
119	NCT00659048	Investigation of Potential Additive Inhibitory Effects on HPA-Axis of Ciclesonide Nasal Spray When Administered Concomitantly with Orally	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659048	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
		Inhaled Beclomethasone Dipropionate (HFA-BDP) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis (PAR) (BY9010/M1-408)		
120	NCT00668408	LTOT in COPD Patients with Moderate Chronic Hypoxemia and Chronic Heart Failure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668408	E2
121	NCT00695656	National Survey on Hypertension in General Practitioner (GP) Consultation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00695656	E1
122	NCT00775489	Nasal Steroids in Controlled Glaucoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775489	E1
123	NCT00788463	A Comparison of Beclomethasone Aqueous Spray and Aerosol Delivery Systems in Nasal Polyps	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788463	E1
124	NCT00826748	Effect of Inhaled Steroids on Gene Expression in the Lungs - 2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00826748	E1
125	NCT00829257	Additive Effects of QVAR to (Seretide) on Surrogate Markers of Airway Inflammation in Refractory Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829257	E1
126	NCT00850265	Effect of Spacer in Extrafine Formoterol-Beclomethasone Treatment to Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850265	E1
127	NCT00854360	Study to Assess the Efficacy and Safety of BDP HFA Nasal Aerosol in Patients 12 Years and Older with SAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854360	E1
128	NCT00861926	Study Comparing Foster Efficacy Maintenance and Reliever Versus Foster Maintenance + Salbutamol Reliever in Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861926	E1
129	NCT00862264	Efficacy and Tolerability of Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Single Inhaler in Patients with Mild to Moderate Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862264	E1
130	NCT00862394	A Study Comparing the Efficacy and Safety of CHF 1535 (BDP +FF) Inhalation Powder, Administered Via the NEXT Inhaler, Versus CHF 1535 (BDP +FF), Administered Via a pMDI, in Moderate to Severe Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862394	E1
131	NCT00868023	Next DPI LABA, Multicentre, 5-way Cross-over, Adult Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868023	E1
132	NCT00901368	FACTO Study (Foster® As Complete Treatment Option)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901368	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
133	NCT00910793	Study to Assess the Effect of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate in Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910793	E1
134	NCT00911547	The Clinical Effect of MK0476 with Concomitant Administration of and Removal of Inhaled Beclomethasone in Asthmatic Patients (0476-029)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911547	E1
135	NCT00921921	Does Extra-fine Hydrofluoroalkane-beclomethasone Dipropionate (HFA-BDP) Suppress Small Airways Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)?	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00921921	E6
136	NCT00926575	Study of orBec® with Prednisone Therapy in the Treatment of Patients with Graft Versus Host Disease (GVHD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00926575	E1
137	NCT00929851	BDP/FF Versus Formoterol Fumarate (FF) in Patients with Severe COPD (Lung Function and Exacerbation Rate)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929851	E2
138	NCT00936793	Drug Interaction Study Between Inhaled Beclomethasone and Protease Inhibitors in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936793	E1
139	NCT00938353	Efficacy of Nebulized Beclomethasone Dipropionate (BDP) in the Treatment of Moderate Croup	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938353	E1
140	NCT00962299	Effectiveness of Inhaled Corticosteroids in Preschool Children with Acute Dyspnea and Wheeze	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962299	E1
141	NCT00988247	Long Term Safety and Efficacy Trial of Beclomethasone Dipropionate - Hydrofluoroalkane (BDP-HFA) 320 Mcg in Allergic Rhinitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988247	E1
142	NCT01006655	The Effect of HFA - Beclomethasone Dipropionate Qvar on Bronchial Hyperreactivity in Preschool Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006655	E1
143	NCT01016223	A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study of the Effect of Swallowed Beclomethasone Dipropionate on Inflammatory Markers in Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016223	E1
144	NCT01016847	Moderate to Persistent Asthma in the Obese Subject	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016847	E1
145	NCT01024608	Study in Adult and Adolescent Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis (SAR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024608	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
146	NCT01055353	Evaluation of Target Organs Damage in Hypertensive Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055353	E1
147	NCT01073384	A Dose Ranging Study of Delayed Release Beclomethasone for Prevention of Acute Enteritis in Patients with Rectal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073384	E1
148	NCT01077609	Flixonase Safety in Patients with Allergic Rhinitis (AR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077609	E1
149	NCT01113489	Assessment of Oxidative Stress Markers in the Upper and Lower Airways of Atopic Children Treated with Nebulized Beclomethasone	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113489	E1
150	NCT01133626	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Study in Adult and Adolescent Subjects with Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133626	E1
151	NCT01134705	Study in Adult and Adolescent Subjects with PAR (Perennial Allergic Rhinitis)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134705	E1
152	NCT01141439	Real-world Effectiveness and Cost-effectiveness of Leading Inhaled Corticosteroids in Asthma Management	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141439	E1
153	NCT01141452	Real-life Effectiveness and Cost-effectiveness of Qvar Versus FP and BDP in the Management of COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141452	E5
154	NCT01141465	Real-world Effectiveness of Combination Therapy in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141465	E1
155	NCT01142947	Study of Asthma Phenotypes and Pharmacogenomic Interactions by Race-Ethnicity (SAPPHIRE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142947	E1
156	NCT01176747	Lung Deposition of the BDP/Formoterol Combination Administered Via the NEXT DPI in Healthy, Asthmatic and COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176747	E5
157	NCT01191424	A Study Comparing the Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Safety of CHF 1535 (Fixed Combination of Beclomethasone + Formoterol) Administered Via the NEXT DPI, Versus the Free Combination of Licenced Beclomethasone DPI and Formoterol DPI in Asthmatic Adolescent and Adult Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191424	E1
158	NCT01204034	Study to Assess the Effect of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204034	E5

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
159	NCT01224951	Development and Validation of a Sputum Biomarker mRNA Panel for the Diagnostic Work-up of Asthma 2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224951	E1
160	NCT01242098	Real-world Effectiveness of Combination Therapies in Primary Care Asthma Management	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242098	E1
161	NCT01244256	Evaluation of Efficacy and Comparative Isolation of the Association Beclomethasone Clotrimzaol + + Gentamicin in Patients with Acne Contaminated	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244256	E1
162	NCT01245569	A Study in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245569	E6
163	NCT01255579	Effects on Small Airways of Two Long-term Extrafine Treatments in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01255579	E1
164	NCT01265342	Efficacy of Nebulised Beclometasone in Viral Wheezing Prophylaxis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265342	E1
165	NCT01280175	Foster with or Without Charcoal Block or Aerochamber Plus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280175	E1
166	NCT01287351	Real-world Effectiveness and Cost-effectiveness of Qvar Versus FP, a US Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287351	E1
167	NCT01307319	Study of an Investigational Nasal Aerosol or Placebo Nasal Aerosol in Children (Ages 6-11) with Seasonal Allergies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307319	E1
168	NCT01313585	Device Mixing in Asthma, a General Practice Research Database Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313585	E1
169	NCT01327001	Utilization of Fixed Combination (Budesonide/Formoterol and Salmeterol/Fluticasone and Beclomethasone/Formoterol) in Treatment of Asthma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327001	E1
170	NCT01329939	The Effect of Montelukast on Asthma Control in Overweight/Obese Atopic Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329939	E1
171	NCT01333800	Cost-effectiveness Study of Beclomethasone Versus Ciclesonide as Controller Medications in Pediatric Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333800	E1
172	NCT01343745	Dose Response AMP Challenge Study with Beclomethasone Dipropionate (BDP)/Formoterol Pressurised Metered Dose Inhaler (pMDI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343745	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
173	NCT01345916	Efficacy of CHF1535 Via NEXT DPI Versus pMDI and BDP DPI100µg on PeakExpiratoryFlow in Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345916	E1
174	NCT01347060	Outcomes for Medicare Asthma Patients Taking Fluticasone Propionate/Salmeterol Xinafoate Combination Versus Inhaled Corticosteroids or Other Combination Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347060	E1
175	NCT01349257	Pharmacokinetic Clinical Study of CHF1535 NEXT DPI® Versus CHF1535 pMDI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349257	E1
176	NCT01351792	A Study in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FAIR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351792	E6
177	NCT01370031	Pilot Pharmacokinetic Clenil Study with AeroChamber Plus™ or Volumatic™ Spacer Devices	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370031	E1
178	NCT01373008	Inhaled Extra-fine Hydrofluoroalkane-beclomethasone (QVAR) in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01373008	E1
179	NCT01400217	Qvar Versus Clenil, a General Practice Research Database Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400217	E1
180	NCT01449123	Mannitol Challenge Test in Adult Asthma Patients with Fixed Dose Combinations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449123	E1
181	NCT01450774	Comparison of Combination of Beclomethasone Dipropionate and Formoterol Fumarate Versus Single Components Assessed by Knemometry and Urinary Cortisol Measurements in Asthmatic Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01450774	E1
182	NCT01453881	Fine Particle pMDI Formoterol/Beclomethasone in Asthmatics with and Without Spacer: Comparative Efficacy Evaluation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453881	E1
183	NCT01466712	Evaluate the Effects of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate Combination Therapy on Small Airways Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466712	E6
184	NCT01468272	Clinical Pharmacology of CHF 1535 50/6 ug Next DPI in Children 5-11 Years Old	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468272	E1
185	NCT01475032	Efficacy Study of the Product "CHF 1535" Versus Beclomethasone (BDP) and Free Combo in Asthmatic Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475032	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
186	NCT01476813	Randomized Cross Over Study to Assess Efficacy and Safety of BDP/FF and Glycopyrrolate	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476813	E6
187	NCT01512602	Efficacy of Dialectical Behavior Therapy Versus CAMS-informed Supportive Psychotherapy on Self Harming Behavior	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512602	E1
188	NCT01520688	Effect of Flovent Discus vs QVAR vs Pulmicort Flexhaler on Short Term Growth	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520688	E1
189	NCT01537692	Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BDP HFA Nasal Aerosol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537692	E1
190	NCT01543022	Symphony: The Implantable Counter Pulsation Device (CPD) Safety and Feasibility Trial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543022	E1
191	NCT01544634	Beta Blocker Therapy in Mild to Moderate Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544634	E1
192	NCT01550471	Sunovion Growth Study Pediatric Subjects with Mild Asthma & Allergic Rhinitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01550471	E1
193	NCT01570478	A Study in Patients with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570478	E1
194	NCT01577082	Efficacy and Safety of CHF 1535 200/6µg in Not Adequately Controlled Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577082	E1
195	NCT01584492	Bronchodilator Effect of CHF1535 pMDI Versus Free Combination of Beclometasone Plus Formoterol pMDI in Asthmatic Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584492	E1
196	NCT01584505	Phase II Study to Evaluate the Cardiac Safety of 2 Doses of CHF5993 Both Combined with CHF1535 BID Versus CHF1535 BID in Patients with Moderate to Severe COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584505	E6
197	NCT01615874	Study of the Effect of Mometasone Furoate/Formoterol (MF/F), Montelukast and Beclomethasone Dipropionate (BDP) on Plasma Cortisol Levels of Children 5-11 Years Old with Persistent Asthma (P05574)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615874	E1
198	NCT01620099	Small Airways Involvement in Smoker Asthmatic Patients: a Pilot Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620099	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
199	NCT01632540	Effectiveness of Beclomethasone Dipropionate Nasal Aerosol for Perennial Allergic Rhinitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632540	E1
200	NCT01650441	Study to Assess the Effect of the NEXThaler® Device (DPI - Dry Powder Inhaler) on the Central and Peripheral Airway Dimensions in Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650441	E1
201	NCT01656005	Beta Blocker Therapy in Moderate to Severe COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656005	E2
202	NCT01658891	Comparison of Combination of Beclomethasone Dipropionate and Formoterol Fumarate Versus Single Components Assessed by Knemometry and Urinary Cortisol Measurements in Asthmatic Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658891	E1
203	NCT01691677	beCLomethasone Efficacy in Acute Rhinosinusitis - CLEAR Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691677	E1
204	NCT01697644	Growth Hormone Treatment of Children Diagnosed of Intrauterine Growth Retardation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697644	E1
205	NCT01697722	Real-world Effectiveness and Cost-effectiveness of HFA-beclometasone Compared With ICS/LABA Combination Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697722	E1
206	NCT01697956	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)-Axis Study in Pediatric Subjects with Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697956	E1
207	NCT01729351	Qvar Therapy in Smoking Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729351	E1
208	NCT01738087	Lung Bioavailability and Total Systemic Exposure to Beclomethasone17MonoPropionate and Formoterol Across Two Strengths of NEXThaler Inhalation Powder	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01738087	E1
209	NCT01741285	Effects of QVAR in Smokers with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741285	E1
210	NCT01783548	Study of an Investigational Nasal Aerosol or Placebo in Children (Ages 4 to 11) With Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783548	E1
211	NCT01803087	Single-Dose Clinical Pharmacology Study in Asthmatic Adolescent and Adult Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803087	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
212	NCT01837576	An Exploratory Psoriasis Plaque Test Study with Different Dose Combinations of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate in the Daivobet® Gel Vehicle in Psoriasis Vulgaris	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837576	E1
213	NCT01839851	Hair Cortisol in Asthma or Allergic Rhinitis Treated with Topical Corticosteroids	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839851	E1
214	NCT01848769	Clinical Pharmacology Study of CHF1535 pMDI 50/6 µg Versus the Free Combination in Asthmatic Children 5-11 Years Old	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848769	E1
215	NCT01852513	Allergic Rhinitis Changes the Sinus Microbiome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852513	E1
216	NCT01877954	Qvar vs FP in Pediatrics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877954	E1
217	NCT01894048	Targeted Small Airways Therapy in Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894048	E1
218	NCT01908075	Real-world Effectiveness of Combination Therapies in Primary Care Asthma Management	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908075	E1
219	NCT01911364	Efficacy of Fixed Combination of Beclomethasone + Formoterol + Glycopyrrolate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911364	E3
220	NCT01925950	Study of orBec® as Monotherapy in the Treatment of Patients with Upper GI Symptoms Caused by Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925950	E1
221	NCT02000609	A Phase II, 5-way Cross-over Study to Evaluate the Pharmacodynamics of "Nexthaler" Dry Powder Inhaler in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000609	E6
222	NCT02030457	A Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Beclomethasone Dipropionate Administered by Breath-Actuated Inhaler and Metered-Dose Inhaler in Healthy Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030457	E1
223	NCT02031640	A Safety and Efficacy Study of Beclomethasone Dipropionate Delivered Via Breath-Actuated Inhaler (BAI) or Metered-Dose Inhaler (MDI) in Participants ≥12 Years Old with Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031640	E1
224	NCT02040597	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of CHF 5993 pMDI in Subjects with Renal Impairment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040597	E5

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
225	NCT02040766	A Safety and Efficacy Study of Beclomethasone Dipropionate Delivered Via Breath-Actuated Inhaler (BAI) or Metered-Dose Inhaler (MDI) in Participants Ages 4-11 Years Old with Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040766	E1
226	NCT02040779	A 12-week Safety and Efficacy Study of Beclomethasone Dipropionate (80 and 160 mcg/Day) Delivered Via Breath-Actuated Inhaler (BAI) in Patients >=12 Years Old with Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040779	E1
227	NCT02048644	Effect of Fostair® on Biomarkers of Platelet Adhesion in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048644	E1
228	NCT02062463	Study to Evaluate the Mastery of Inhaler Technique for Budesonide Formoterol (BF) SPIROMAX® as Compared to SYMBICORT® TURBOHALER® as Treatment for Adult Patients with Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062463	E1
229	NCT02063139	Knemometry Study to Compare the Systemic Safety of Flutiform pMDI, Fluticasone pMDI and Beclometasone Autohaler in Paediatric Subjects Aged 5 to Less Than 12 Years	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063139	E1
230	NCT02079376	The DIAMOND® for the Treatment of Type 2 Diabetes	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079376	E1
231	NCT02102711	Oral Vitamin a Supplementation in Neonates with Birth Weight < 1500 g	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102711	E1
232	NCT02113072	Recurrent Wheezing in Infants: Risk Factors and Prevention with Probiotics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113072	E1
233	NCT02114034	Cohort Analysis of Clinical and Biological Severe Childhood Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114034	E1
234	NCT02119234	Pharmacokinetics of CHF 5993 pMDI With and Without Spacer in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119234	E6
235	NCT02127866	Triple in Asthma Dose Finding	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127866	E1
236	NCT02132936	LEO 90100 Aerosol Foam Compared to Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Gel in Subjects with Psoriasis Vulgaris	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132936	E1
237	NCT02133053	Application of Ectoin Allergy Nasal Spray in Comparison to Beclomethasone Nasal Spray	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133053	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
238	NCT02139644	Study of Fluticasone Propionate MDPI Compared with Fluticasone/Salmeterol MDPI in Adolescent and Adult Patients with Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139644	E1
239	NCT02148120	A Study to Evaluate the Acute Bronchodilator Effect of CHF1535 NEXThaler	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148120	E1
240	NCT02287272	Drug-drug Interaction Study of CHF5993 With Cimetidine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287272	E1
241	NCT02294279	The Evaluation of FeNO for Predicting Response to ICS in Subjects with Non-specific Respiratory Symptoms	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294279	E6
242	NCT02296411	Efficacy of LAMA Added to ICS in Treatment of Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296411	E1
243	NCT02298205	Asthma Symptom Based Adjustment of Inhaled Steroid Therapy in African American Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298205	E1
244	NCT02319564	Combined Glucocorticoid Adrenergic Therapy for Wheezy Preschool Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319564	E1
245	NCT02345993	Extra-fine Formoterol/Beclomethasone in Asthmatic Crisis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345993	E1
246	NCT02351180	Inhaled Beclomethasone After Community-Acquired Respiratory Viral Infection in Lung Transplant Recipients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351180	E1
247	NCT02359292	Clinical Pharmacology Study to Evaluate the Total Systemic Exposure and Lung Bioavailability of CHF 5993 pMDI Combination in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359292	E1
248	NCT02381158	Nebulized Beclomethasone Dipropionate Improves Respiratory Lung Function in Preschool Children with Recurrent Wheezing	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381158	E1
249	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	E3
250	NCT02499887	Repeat Emergency Department Visits Among Patients with Asthma and COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499887	E6
251	NCT02509299	Effect of Physiotherapy on Perceived Health Status in Hospitalized COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509299	E2

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
252	NCT02513160	Study to Assess the Efficacy and Safety of Beclomethasone Dipropionate in Adolescent and Adult Patients 12 Years of Age and Older with Persistent Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513160	E1
253	NCT02515318	Physiotherapy in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515318	E2
254	NCT02517099	Preschool Wheeze: Inflammation/Infection Guided Management	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517099	E1
255	NCT02526758	Small Airways Evaluation and Treatment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526758	E6
256	NCT02577497	Effect of Extra- Fine Versus Coarse-Particle Inhaled Corticosteroids (ICS) on Ventilation Heterogeneity in Children with Poorly Controlled Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577497	E1
257	NCT02579850	2-arm Parallel Group Study of Fixed Combination of CHF 5993 vs Ultibro® in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579850	E3
258	NCT02632552	A Technology Assisted Care Transition Intervention for Veterans with CHF or COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632552	E2
259	NCT02646904	Nebulized Beclometasone Dipropionate Improves Nasal Patency in Children with Allergic Rhinitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646904	E1
260	NCT02671773	Characterising the Microbiota in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671773	E1
261	NCT02676076	TRIPLE in asthma with uncontrolled patient on Medium strength of ICS + LABA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676076	E1
262	NCT02676089	TRIPLE in Asthma high strength versus ICS/LABA and tiotropium (TRIGGER)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676089	E1
263	NCT02687100	The Effects of Beclomethasone Upper the Endotracheal Cuff on the Occurrence of Sore Throat at Extubation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687100	E1
264	NCT02743013	Clinical Pharmacology Study to Evaluate the Total Systemic Exposure and the Lung Availability of CHF 5993 in Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743013	E1
265	NCT02766673	Aerosolized Albuterol Use in Severe BPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766673	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschluss- grund
266	NCT02787967	Clinical Pharmacology of 35/4 NEXThaler® in Children 5-11 Years Old	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787967	E1
267	NCT02790047	Effect of Home-base Exercise with Conical-PEP Device on Physical Performance and Quality of Life in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790047	E6
268	NCT02836652	Prevention of Non-Surgical Bleeding by Management of HeartMate II Patients Without Antiplatelet Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836652	E1
269	NCT02975843	Lung Deposition of Beclometasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium Bromide Administered Via pMDI in Healthy, Asthmatic and COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975843	E5
270	NCT02993770	Endo-nasal Endoscopic DCR and External-DCR in Primary Nasolacrimal Duct Obstruction	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993770	E1
271	NCT02995733	Patient Empowered Strategy to Reduce Asthma Morbidity in Highly Impacted Populations; PeRson EmPOwered Asthma RELief	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995733	E1
272	NCT03034551	Mobile App with Patient Financial Incentives for Adherence to Heart Failure Medications & Daily Self-Weighing	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034551	E1
273	NCT03084718	An 8-week Dose Ranging Study of CHF 718 pMDI in Asthmatic Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084718	E1
274	NCT03108534	A Study to Evaluate the Onset of Relief from Methacholine-induced Bronchoconstriction With CHF1535 NEXThaler in Asthmatic Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108534	E1
275	NCT03191565	Using Smartphones for Selfmonitoring of Skill-use i Dialectical Behavior Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191565	E1
276	NCT03247829	Investigation to Optimize Hemodynamic Management of Left Ventricular Assist Devices Using the CardioMEMS™	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247829	E1
277	NCT03268226	Functional Respiratory Imaging Study (FRI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268226	E5
278	NCT03290287	Aclidinium Bromide Post-Authorisation Safety Study to Evaluate the Risk of Cardiovascular Endpoints	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290287	E5
279	NCT03308799	A Clinical Trial Evaluating Efficacy and Safety of MC2-01 Cream	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308799	E1

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

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
280	NCT03333018	A Drug Utilisation Post-authorisation Study of New Users of Acclidinium Bromide (Monotherapy or in Combination)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333018	E5
281	NCT03341403	Effect of a Synbiotic "Probiotal® " in Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341403	E1

Tabelle 4-277: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1: FF/UMEC/VI				
282	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled dose	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E6
283	2008-001095-77	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 form	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E6
284	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E6
285	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E6
286	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	E2

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
287	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	E2
288	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	E2
289	2010-023349-32	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	E2
290	2010-023417-54	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125mcg once-daily alone and in combination with GW642	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023417-54	E2
291	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E6
292	2010-023444-32	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E6
293	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subje	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E6
294	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95	E1
295	2011-005913-35	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005913-35	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
296	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E6
297	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	E6
298	2012-000525-45	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	E6
299	2012-001871-35	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to flutic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E6
300	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16	E6
301	2012-003973-24	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	E2
302	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E6
303	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E6
304	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)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
305	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -St	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	E6
306	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19	E6
307	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive P	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14	E6
308	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	E6
309	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E6
310	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23	E6
311	2015-001409-15	Study 201012: A Dose-Finding Study of batefenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001409-15	E6
312	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 diseases	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	E3
313	2016-000585-36	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000585-36	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
314	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 co	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	E1
315	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E2
316	2016-002843-40	A Phase IIb, 24 week, randomized, double-blind, 3 arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of umeclidinium bromide administered once-daily via a dry po	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002843-40	E1
317	2016-004655-75	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Multicentre, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate fixed-dose combination relative to Umeclidinium/V	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004655-75	E2
Suchstrategie 2: BDP/FF/GB				
318	2004-000134-37	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000134-37	E1
319	2004-000140-25	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-group, Placebo-Controlled Study of 2 mg/kg Bolus Plus 24-hour 0.05 mg/kg/hr Infusion Pexelizumab in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graf	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000140-25	E1
320	2004-000142-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-group, Placebo-Controlled Study of Pexelizumab in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000142-20	E1
321	2004-000442-21	A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center, parallel group, single dose study to evaluate cardiac hemodynamics and safety during right heart catheterization of three iv doses of S	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000442-21	E1
322	2004-000718-37	Double blind, double dummy, multinational, multicenter, parallel-group design clinical trial of superiority of CHF 1535 1 puff in a b.i.d regimen administered via an HFA-propellant-pMDI versus a do	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000718-37	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
323	2004-000755-41	A three-month, double-blind, double dummy, parallel group, controlled study comparing the efficacy and safety between 12 µg twice daily of Formoterol-HFA and 12 µg twice daily of Formoterol-DPI (Fo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000755-41	E1
324	2004-001109-81	A randomised, controlled with placebo, double blind, double dummy, parallel group study on the therapeutic efficacy and safety of Beclomethasone dipropionate (BDP) in the treatment of patients with	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001109-81	E1
325	2004-001252-36	Double Blind, Randomised, Parallel Group, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Chf 1521 (Fixed Combination of Manidipine and Delapril) Vs Losartan 50 Mg and Hydrochlorothi	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001252-36	E1
326	2004-002181-38	Warfarin versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002181-38	E1
327	2004-004801-11	A Phase II, Multicenter, Double-Blind, Efficacy, Safety, and Tolerability Study of ZP120 Administered as Short Term I.V. Infusion as Add-On Therapy in Patients with Subacute Decompensated Chronic H	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004801-11	E1
328	2005-000104-13	A multicenter, placebo-controlled, double-blind randomised phase II trial of neoadjuvant treatment with single-agent bevacizumab or placebo, followed by six cycles of docetaxel, doxorubicin, and cy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000104-13	E1
329	2005-000604-14	A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group study to assess the effect of the endothelin receptor antagonist avosentan on time to doubling of serum creatinine, end stage renal di	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000604-14	E1
330	2005-000679-16	Randomized phase II trial with infliximab (Remicade) in patients with myelodysplastic syndrome and a relatively low risk of developing acute leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000679-16	E1
331	2005-001558-26	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF ORAL GW677954 CAPSULES 2.5mg, 5mg, 10mg AND 20mg A DAY FOR WEE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001558-26	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
332	2005-002095-15	The Collaborative Study Group Trial: The Effect of Sulodexide in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002095-15	E1
333	2005-002109-22	Comparative Effects of Telmisartan and Candesartan on glucose metabolism in patients with chronic heart failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002109-22	E1
334	2005-002195-15	EVALUATION OF THE 24-HOUR TROUGH FEV1 FOLLOWING 7 DAYS OF DOSING WITH CHF4226 2µg ONCE DAILY. A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, PLACEBO AND ACTIVE (FORMOTEROL 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002195-15	E1
335	2005-002306-39	Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Oral Tolvaptan Tablets in Subjects Hospitalized with Worsening Congestive Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002306-39	E1
336	2005-002625-31	Microarray In Node negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy. A prospective, randomised study comparing the 70-gene expression signature with common clinical-pathologi	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31	E1
337	2005-003945-16	An open-label, single-arm, multicentre, Phase II study of oral lapatinib in combination with paclitaxel as first-line treatment for ErbB2-amplified metastatic breast cancer patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003945-16	E1
338	2005-004338-42	A Phase 2, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm, Dose Ranging Study to Evaluate Safety and Efficacy of Apixaban In Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. Revised Pr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004338-42	E1
339	2005-004487-22	A Proof of Biological Efficacy Study Assessing the Potential of Piboserod a Specific 5-HT4 Antagonist for the Treatment of Symptomatic Congestive Heart Failure in stable outpatients NYHA class II-I	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004487-22	E1
340	2005-005278-59	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Darbepoetin Alfa Treatment on Mortality and Morbidity in Heart Failure (HF) Subjects with Symp	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005278-59	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
341	2005-005709-50	Extracorporeal shock wave therapy for induction of therapeutic neovascularization and homing of bone marrow progenitor cells in patients with chronic ischemic heart disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005709-50	E1
342	2005-005857-23	Double Blind, Double Dummy, Randomised, Parallel Group, Monocentric Clinical Trial on the Effects of Chf 1535 Mdi or Seretide Dpi on Lung Hyperinflation and Exercise Tolerance in Patients with Copd	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005857-23	E6
343	2005-005887-97	Open-label study of bevacizumab (AVASTIN®) in combination with platinum-containing chemotherapy as first-line treatment of patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005887-97	E1
344	2006-000038-11	EVALUATION OF THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF THE CONCURRENT ADMINISTRATION OF CHF 4226 HFA pMDI AND EXTRAFINE BUDESONIDE HFA pMDI, BOTH GIVEN ONCE OR TWICE DAILY (2µg + 200µg qd or 1µg +	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000038-11	E1
345	2006-000512-25	Double Blind, Double Dummy, Randomised, Parallel Group, Monocentric Clinical Trial on the Effects of Chf 1535 Mdi or Seretide Dpi on Biological and Functional Markers of Small Airways in Patients W	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000512-25	E1
346	2006-000531-10	A Randomized, Controlled, 14-Treatment Day, Multicenter Study to Determine the Optimal Efficacious and Safe Dose of CHF 4226 in a Metered Dose Inhaler in Treating Patients With Chronic Obstructive P	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000531-10	E6
347	2006-000864-94	A phase I-II study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for HER-2 positive locally advanced/inflammatory or large operable breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000864-94	E1
348	2006-000907-41	A single dose, randomised, double blind, double dummy, placebo-controlled, three-period crossover clinical study, comparing the efficacy, safety and tolerability of Formoterol-HFA pMDI 12 microgram	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000907-41	E1
349	2006-001090-23	Testosterone therapy as an adjunct to exercise rehabilitation: effects on exercise capacity, inflammatory markers and quality of life in hypogonadal males with chronic heart failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001090-23	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
350	2006-001861-40	Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001861-40	E1
351	2006-002094-46	Single blind, randomized, crossover, repeated dose, pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study of CHF 4226 HFA and Extra-fine BUD HFA in asthmatic patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002094-46	E1
352	2006-002403-13	A Phase 3, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study of Ularitide in the Treatment of Subjects with Acute Decompensated Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002403-13	E1
353	2006-002489-20	A 48-Week, Double Blind, Double Dummy, Randomised, Multinational, Multicentre, 3-Arm Parallel Group Clinical Study of “Fixed Combination” Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Admini	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002489-20	E2
354	2006-002529-21	Open-label study of bevacizumab (Avastin®) plus taxane monotherapy or in combination for the first-line treatment of patients with locally recurrent or metastatic breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002529-21	E1
355	2006-002567-62	THE BALANCE Study: Treatment of Hyponatremia Based on Lixivaptan in NYHA Class III/IV Cardiac Patient Evaluation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002567-62	E1
356	2006-002657-71	FOCUS - Follow up Of Clinical Outcomes: The Long-term AGI-1067 Plus Usual Care Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002657-71	E1
357	2006-002667-33	Phase I/II study on induction chemotherapy followed by chemoradiation with or without lapatinib, a dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor, in patients with locally advanced resectable larynx and hypophar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002667-33	E1
358	2006-004105-25	An International, Open, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Combining Prophylactic Curosurf with Early Nasal Cpap Versus Early Nasal Cpap Alone in Very Preterm Infants at Risk	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004105-25	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
359	2006-004230-32	Efficacy and Safety of Beclomethasone Dipropionate Gastro-Resistant, Prolonged Release Tablets (Chf 1514) Compared with Oral Prednisone, in a 8-Week Treatment Period, in Patients with Active Ulcera	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004230-32	E1
360	2006-004608-37	A randomised double-blind controlled phase III study to compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject®) with placebo in patients with chronic heart failure and iro	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004608-37	E1
361	2006-005349-13	Prospective, Randomized, Open-Label, Multicentre, Active Drug Controlled, Parallel Group Design Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Beclomethasone Dipropionate 400 Mcg Formoterol 24 Mcg	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005349-13	E1
362	2006-005437-38	A Controlled, Randomized, Parallel, Multicentre Study to Assess Safety and Tolerability of the Oral Direct Thrombin Inhibitor AZD0837, given as an Extended-release Formulation, in the Prevention of	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005437-38	E1
363	2006-005557-30	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005557-30	E5
364	2006-005689-38	EVALUATION OF THE EFFECT OF 4 WEEKS TREATMENT WITH CHF 4226 pMDI 2µg DOSE GIVEN ONCE DAILY IN THE EVENING ON 24-HOUR TROUGH FEV1 IN ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS AGED 15 YEARS OR OVER WITH MODERATE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005689-38	E1
365	2006-005767-26	The effect of calcium and vitamin D on the heartmusclefunction	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005767-26	E1
366	2007-000490-40	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Sequential Cohort Study to Evaluate the Effect of SLV320 in Addition to Chronic Furosemide Treatment on Renal Function in Subjects with C	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000490-40	E1
367	2007-000522-46	A 12-WEEK, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY (OPEN LABEL FOR THE SPACER GROUP), 3-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND THE SAFETY OF CHF 1535 HFA pMD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000522-46	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
368	2007-000764-25	A non-comparative open-label study of Iron Oligosaccharide in CHF patients with iron deficiency (either absolute or functional) anaemia and a need for parenteral iron	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000764-25	E1
369	2007-000774-23	EVALUATION OF CARDIAC SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF CUMULATIVE DOSES OF CHF5188 pMDI (FIXED COMBINATION BUDESONIDE/CARMOTEROL 200/1 µg) COMPARED TO SAME CUMULATIVE DOSES OF CARMOTEROL pMDI A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000774-23	E1
370	2007-001219-44	STREAM - STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction Comparison of the efficacy and safety of a strategy of pre-hospital fibrinolytic treatment with tenecteplase and additional antipla	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001219-44	E1
371	2007-001953-24	"Metformin in Insulin Resistant LV Dysfunction, a double-blind, placebo-controlled trial"	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001953-24	E1
372	2007-001994-27	The effect of beta-adrenergic receptor blockade on sympathetic activity and coagulation in patients with heart failure (BACH-F study)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001994-27	E1
373	2007-002172-34	A double-blind, randomized, placebo-controlled, study evaluating the safety and activity of four escalating single doses of AVE0657 in congestive heart failure patients presenting as Cheyne-Stokes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002172-34	E1
374	2007-002587-99	A 24-week, multicenter, multinational, randomized, double-blind, triple-dummy, 3-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6 (beclomethasone dipropionate 200 µg plu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002587-99	E1
375	2007-002809-48	Investigation of the safety and feasibility of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with chronic heart failure and a left ventricular assist device	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002809-48	E1
376	2007-002816-25	Multicentre, multinational, randomised, double blind, double dummy, active drug controlled, parallel group study design clinical trial of the efficacy and tolerability of beclomethasone dipropionat	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002816-25	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
377	2007-003059-36	Placebo controlled, randomized, double-blind, multi-center, multinational Phase IIb study to investigate the efficacy and tolerability of BAY 58-2667 given intravenously in patients with acute deco	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003059-36	E1
378	2007-003060-22	A 24-Week Multicentre, Randomised, Double Blind, Controlled, Parallel Group Non-Inferiority Study to Assess the Efficacy and Safety of Olmesartan Medoxomil Versus Candesartan Cilexetil in Patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003060-22	E1
379	2007-004326-25	Short-Her: Multicentric Randomised Phase Iii Trial of Adjuvant Chemotherapy Plus 3 Vs 12 Months of Trastuzumab in Breast Cancer Patients with Her2 Positive Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004326-25	E1
380	2007-004345-14	Dose response evaluation of CHF 1535 HFA pMDI in asthmatic patients using lung function, adenosine monophosphate bronchial challenge and fractional exhaled nitric oxide (FENO). Randomized, double	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004345-14	E1
381	2007-004377-26	Effect of fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF), as reliever, upon exhaled nitric oxide in asthma. FENOMENO study (Fractional Exhaled Nitric Oxide-Multiple E	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004377-26	E1
382	2007-005017-19	Open-label, multi-center, randomized, phase II study evaluating the addition of bevacizumab to chemotherapy in childhood and adolescent patients presenting with metastatic rhabdomyosarcoma and non	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005017-19	E1
383	2007-005182-35	A Multicenter Phase III Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Node-Positive or High Risk Node-Negative Breast Cancer Comparing Chemotherapy Plus Trastuzumab with Chem	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005182-35	E1
384	2007-006609-25	Effects of selective serotonin re-uptake inhibition on morbidity, mortality and mood in Depressed Heart Failure patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006609-25	E1
385	2007-007395-42	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess The Effects of Intravenous BG9928 on Body Weight in Subjects with Acute Decompensated Heart Failure and Renal Insuffic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007395-42	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
386	2008-000401-11	A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formot	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000401-11	E1
387	2008-000709-12	Prospective, Open-Label, Randomized Study of Combination Therapy of MYOCET® Plus Cyclophosphamide and Trastuzumab Versus Free Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Alone, Each Followed by Docetaxel and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000709-12	E1
388	2008-000872-25	A randomized, observer-blind, active-controlled phase III study to demonstrate the superior efficacy of GSK Biologicals' adjuvanted influenza candidate vaccine GSK2186877A , administered intramusc	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000872-25	E1
389	2008-000905-12	A single dose, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, three-period crossover clinical study, comparing the onset of relief from methacholine induced bronchoconstriction with	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000905-12	E1
390	2008-001136-12	Long-Term Oxygen Therapy (Ltot) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Copd) Patients with Moderate Chronic Hypoxemia and Chronic Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001136-12	E2
391	2008-001503-26	EFfect of Ferric Carboxymaltose on exercIse CApacity and Cardiac function in patients with iron deficiencY and chronic Heart Failure (EFFICACY-HF)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001503-26	E1
392	2008-001773-15	A single centre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-and active-controlled, 3-way cross-over study to evaluate the 24 hour FEV1 profile of a single dose of CHF 5188 pMDI (400/4 mcg QD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001773-15	E1
393	2008-001850-42	Autolog mesenkymal stromal cellebehandling af patienter med hjertesvigt	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001850-42	E1
394	2008-002844-40	A Double Blind, Single Dose, Randomized, 4-Period Cross-over, Placebo-Controlled Clinical Study of Fixed Combination Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate (Chf 1535) Versus Single Ag	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002844-40	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
395	2008-003698-42	A controlled, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, multicenter study to evaluate efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 compared to warfarin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003698-42	E1
396	2008-003740-11	Estudio Fase IV, multinacional, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, randomizado, de grupos paralelos, controlado, sobre la combinación de dosis fijas de Dipropionato de Beclometasona 100	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003740-11	E1
397	2008-003786-20	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multi-Center, Dose-Finding Study of SLV320, a Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist, to Evaluate the Effect on Renal Function and Safety in Subj	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003786-20	E1
398	2008-004104-31	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of both aliskiren monotherapy and aliskiren/enalapril combination therapy compar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004104-31	E1
399	2008-004488-20	Ensayo clínico en fase IV, multicéntrico, controlado, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de 3 pautas de administración de furosemida en pacientes con descompensación aguda moderada	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004488-20	E1
400	2008-004671-22	A 48-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, 2-arm parallel group study, comparing the efficacy of FOSTER™ for maintenance and reliever versus fixed-dose FOSTER™ for maintenance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004671-22	E1
401	2008-004842-10	A phase II, multinational, multicentre, double blind, double dummy, randomised, 5-way cross-over, placebo and active controlled clinical study to test the non-inferiority of a single dose of CHF 15	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004842-10	E1
402	2008-005012-41	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabe	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41	E1
403	2008-005325-10	The effect of exenatide compared to insulin glargine on cardiac function and metabolism in type 2 diabetic patients with congestive heart failure (NYHA II): a randomized-controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005325-10	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
404	2008-005546-23	The Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial A randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone, compared with placebo, for prevention of stroke and myocardial infarction after ische	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005546-23	E1
405	2008-005707-26	Effect of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP+FF) administered as a fixed pMDI combination on lung impedance and exhaled nitric oxide in comparison with the fixed combination of bu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005707-26	E1
406	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	E1
407	2008-007881-45	A double-blind, placebo-controlled, randomized trial investigating the safety and efficacy of Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients w	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007881-45	E1
408	2008-008135-28	Effect of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure during hypoxia and exercise in Chronic Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008135-28	E1
409	2009-009657-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of IK-1001 to evaluate safety, population pharmacokinetics and proof-of-concept efficacy for reduction of ischemia-reperfusion med	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009657-19	E1
410	2009-010267-17	In-Vivo Deposition Measurement of Beclometasone and Formoterol after Inhalation of a Single Dose of the Combination Bdp Plus Formoterol Next (Tm) Dpi in Healthy Volunteers, Asthmatic and Copd Patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010267-17	E5
411	2009-010434-22	A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 50/6 HFA pMDI (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 50µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg) USING THE A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010434-22	E1
412	2009-011558-16	Evaluation of the effects of 4 oral dosages of S 44121 versus placebo on cardiac function and NT-proBNP in patients with chronic heart failure and left ventricular dysfunction. A 12-week, randomize	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011558-16	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
413	2009-011559-38	Evaluation of the effects of 4 oral dosages of S 44121 versus placebo on cardiac function and NT-proBNP in patients with chronic heart failure and left ventricular dysfunction not treated with a be	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011559-38	E1
414	2009-012546-23	A 48-Week, Double Blind, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-Arm Parallel Group, Reference Treatment Controlled Clinical Trial of “Fixed Combination” Beclomethasone Dipropionate Plus Formoter	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012546-23	E2
415	2009-013759-32	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED, 3 WAY CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT ON TROUGH FEV1 AFTER 4 WEEKS TREATMENT WITH CHF 5188 pMDI QD (FIXED COMBINATION BUDESONIDE CARMOTEROL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013759-32	E1
416	2009-014377-40	A Placebo Controlled, Randomized, Double-Blind, Fixed-dose, Multicenter, Phase IIb Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of BAY 58-2667 (150 µg/h, 100 µg/h, 50 µg/h) Given Intravenousl	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014377-40	E1
417	2009-014378-16	A Placebo Controlled, Randomized, Double-Blind, Fixed-dose, Multicenter, Phase IIb Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of Low Dose BAY 58-2667 (25 µg/h, 10 µg/h) Given Intravenously	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014378-16	E1
418	2009-014769-16	REWORD-HF REverse WOrsening Renal function in Decompensated Heart Failure Impact of different therapeutic approaches in patients with cardiorenal syndrome in the setting of acute decompensated c	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014769-16	E1
419	2009-014940-12	Evaluation of the anti-arrhythmic effects of 3 oral dosages of S 44121 versus placebo in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction at risk for ventricular arrhyt	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014940-12	E1
420	2009-015638-31	An open-label, blinded-endpoint, randomized, prospective trial investigating the effects of vitamin D administration on plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015638-31	E1
421	2009-015834-31	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chro	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015834-31	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
422	2009-015878-35	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015878-35	E1
423	2009-016757-18	A phase III, 12-week, multicentre, multinational, randomised, double-blind, double-dummy, 3 arm-parallel group study to test the efficacy of CHF 1535 50/6 µg (fixed combination of beclomethasone di	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016757-18	E1
424	2009-016812-18	Evaluation of the Safety and Efficacy of Short-term A-002 Treatment in Subjects with Acute Coronary Syndromes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016812-18	E1
425	2009-017011-16	Treatment of the low IGF-1 syndrome associated with Chronic Heart Failure: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017011-16	E1
426	2009-017082-39	A Placebo Controlled, Randomized, Double-Blind, Fixed-dose, Multicenter, Phase IIb Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of BAY 58-2667 (50 µg/h, 100 µg/h, 150 µg/h) Given Intravenousl	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017082-39	E1
427	2009-017711-15	Symptomatic Improvement by Peritoneal Dialysis in Patients with End Stage Congestive Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017711-15	E1
428	2010-018374-20	A Phase 3b Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vernakalant Hydrochloride Injection in Patients with Recent Onset Symptomatic At	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018374-20	E1
429	2010-018668-18	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-over Study to Investigate the Bronchodilator Efficacy and Safety after Single and Repeated Administrations of Different Doses of Glycopyrrolate V	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018668-18	E2
430	2010-018947-33	A MULTICENTER, MULTINATIONAL, SINGLE-DOSE, OPEN LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSSOVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 100/6 NEXT DPI® (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018947-33	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
431	2010-019986-27	Breathing disorders in heart failure: high altitude hypoxia as a model to define diagnostic tools, therapeutic strategies and gender related differences	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019986-27	E1
432	2010-020041-27	Liothyronin (T3) og hjertesvigt	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020041-27	E1
433	2010-020352-59	A multi-center, placebo-controlled study to evaluate the safety of GSK716155 and its effects on myocardial metabolism, myocardial function, and exercise capacity in patients with NYHA Class II/III	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020352-59	E1
434	2010-020376-37	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive, Ascending Dose-Titration Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Invasive Hemodynamics of TRV120027 in Patient	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020376-37	E1
435	2010-020540-34	Single centre randomized study to evaluate the effect of Levothyroxine on cardiac function in patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020540-34	E1
436	2010-020602-14	A 12-WEEK, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF CHF 1535 200/6µg (FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIP	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020602-14	E1
437	2010-021069-63	A randomized, placebo, controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with Exenatide Once Weekly in patients with type 2 diabetes mellitus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021069-63	E1
438	2010-021263-33	Perioperative Levosimendan Infusion in Patients with Heart Failure Undergoing Non-Cardiac Surgery: A Prospective, Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021263-33	E1
439	2010-022183-12	Phase II study of metronomic oral Vinorelbine plus Bevacizumab as first line treatment for metastatic breast cancer patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022183-12	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
440	2010-023281-47	A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomized, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the efficacy of CHF 1535 (fixed combination o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023281-47	E1
441	2010-023637-29	A SINGLE CENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-WAY CROSS OVER STUDY TO COMPARE SAFETY ASSESSED BY KNEMOMETRY AND URINARY CORTISOL MEASUREMENTS OF CHF1535 50/6 pMDI (FIXED COMBINATION OF	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023637-29	E1
442	2010-024270-19	A Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple Dose Regimens of CHF 5074 (200, 400, 600 mg/day for up to 12 Weeks) and to Explore the Eff	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024270-19	E1
443	2010-024384-40	A single-dose, open-label, randomized, 2-way crossover, clinical pharmacology study of four inhalations of CHF 1535 100/6 NEXT DPI® (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100µg plus form	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024384-40	E1
444	2010-024552-28	BRUISE CONTROL : BRidge or continUe coumadIn for device SurgEry randomized CONTROLled Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024552-28	E1
445	2011-000301-45	A randomized, double-blind, multi-center study to assess safety and tolerability of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with stable chronic heart failure with left ventricular systolic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000301-45	E1
446	2011-000603-40	Multicentre, prospective, randomised, 2-arm study to assess the impact of ferric carboxymaltose on exercise capacity in chronic heart failure patients with iron deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000603-40	E1
447	2011-001117-13	Efficacy and Safety of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cardiopoietic Cells (C3BS-CQR-1) for the Treatment of Chronic Advanced Ischemic Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001117-13	E1
448	2011-001208-36	A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 50/6 NEXT DPI® (FIXED COMBINATION OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE 50 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001208-36	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
449	2011-001292-39	Determination of the efficacious and safe dose of ivabradine in paediatric patients with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure aged from 6 months to less than 18 years. A ra	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001292-39	E1
450	2011-001331-22	A First in Human Clinical Study on the Safety and Tolerability of Two Escalating Single Doses of Chf 5633 (Synthetic Surfactant) in Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001331-22	E1
451	2011-001588-37	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the renal hemodynamic effects of RLX030 at a dose of 30 µg/kg/day or placebo infused for 24 hours in su	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001588-37	E1
452	2011-001695-19	A Randomised, Double-blind Controlled Phase 4 Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravenous Ferric Carboxymaltose with Placebo in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001695-19	E1
453	2011-002060-24	A phase II, multinational, multicentre, double blind, double dummy, randomised, cross-over, active - and placebo-controlled clinical study to compare the bronchodilator effect of single administrat	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002060-24	E1
454	2011-002236-92	Dopamine on top of standard treatment for patients with exacerbation of Heart Failure, at home situation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002236-92	E1
455	2011-002468-26	Liraglutide in chronic heart failure. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the effect of Liraglutide on left VEntricular function in chronic heart failure patients with and witho	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002468-26	E1
456	2011-003588-31	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of Glycopyrrolate with fixed combination Becl	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003588-31	E2
457	2011-004759-37	Randomized, Double-Blind, Active Controlled, 3-Arm Parallel Group, Multi-National, Multi-Centre Study to Evaluate the Cardiac Safety of Two Doses of Glycopyrrolate Bromide (25µg and 50µg Bid) Deliv	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004759-37	E6

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
458	2011-005108-14	A single- dose, open label, randomized, 3-way crossover, clinical pharmacology study of CHF 1535 100/6 pMDI (fixed combination of beclomethazone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005108-14	E1
459	2011-005328-17	A phase III prospective, two-cohort non-randomised, multi-centre, multinational, open label study to assess the safety of assisted- and self-administered subcutaneous trastuzumab as therapy in pati	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005328-17	E1
460	2012-000039-22	An Open Label Placebo Study to Assess the Inhalation Profile Obtained by Acoustic Monitoring in Asthmatic Patients Using the Nexthaler Dry Powder Inhaler (Dpi) Device	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000039-22	E1
461	2012-000128-16	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000128-16	E1
462	2012-000788-26	The Effects of Inorganic Nitrite on cardiac and skeletal muscle: Physiology, Pharmacology and Therapeutic Potential in patients with Chronic Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000788-26	E1
463	2012-001005-25	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled, three-way crossover study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of 28-day inhaled CHF 6001 DPI (1200microgrammes)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001005-25	E6
464	2012-001134-33	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ferric Carboxymaltose Versus Placebo in Patients with Congestive Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001134-33	E1
465	2012-001483-29	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Efficacy after Allergen Challenge, Safety, and Tolerability of Two Doses of Inhaled Chf6001 Dpi after 9 Day	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001483-29	E1
466	2012-001689-13	Safety of oral chronic administration of ivabradine modified release formulation compared to ivabradine immediate release formulation in patients with chronic heart failure and left ventricular sys	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001689-13	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
467	2012-001700-37	A Phase 2b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intracoronary Administration of MYDICAR® (AAV1/SERCA2a) in Subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001700-37	E1
468	2012-002370-30	A Phase Ii, Monocentre, Open, Randomized, 6-Way Cross-over Clinical Pharmacology Study to Evaluate the Lung Bioavailability of Bdp/B17mp and Formoterol and the Total Systemic Exposure across Two D	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002370-30	E1
469	2012-002627-15	A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002627-15	E1
470	2012-002742-20	Effect of ivabradine versus placebo on cardiac function, exercise capacity, and neuroendocrine activation in patients with Chronic Heart Failure with Preserved left ventricular Ejection Fraction A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002742-20	E1
471	2012-003229-91	CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction (CATCH-AMI) A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Multi-centre Study of POL6326, a CXCR4 A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003229-91	E1
472	2012-005559-17	Hemodynamic consequences of isobaric levobupivacaine versus hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in patients over 65 years, underwent hip surgery	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005559-17	E1
473	2012-005592-13	Mechanisms of Exercise Benefit with Intravenous Iron in Chronic Heart Failure: The Ferric Iron in Heart Failure (FERRIC HF) II Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005592-13	E1
474	2013-000063-91	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000063-91	E3
475	2013-000123-13	A single arm multi-center study investigating the at home administration of trastuzumab subcutaneous vial for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000123-13	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
476	2013-000262-11	An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler® Dry Powder Inhaler (DPI) Device	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000262-11	E5
477	2013-000829-31	A Local, Open Label, Multicentre, Phase Iiib Study, Investigating Subcutaneous Trastuzumab Administered at Home with Single Injection Device in Patients with Her2-Positive Early Breast Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000829-31	E1
478	2013-001065-17	Phase II, randomised, multicentre study with two treatment arms (R-COMP versus R-CHOP) in newly diagnosed elderly patients (>60 years) with non-localised diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)/folli	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001065-17	E1
479	2013-001161-16	National Phase Iiib Prospective, Two-Cohort Non-Randomized, Multi-Centre, Open Label Study to Assess the Safety of Subcutaneous Trastuzumab and Molecular Biomarkers in Patients with Early and Local	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001161-16	E1
480	2013-002646-36	Phase 3 Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bococizumab (Pf-04950615), in Reducing the Occurrence of M	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002646-36	E1
481	2013-002781-39	Prospective, Double-Blind, Multicenter Study Evaluating the Safety of Repeat Doses of IV Serelaxin in Subjects with Chronic Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002781-39	E1
482	2013-002795-41	Phase 3 Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bococizumab (Pf-04950615), in Reducing the Occurrence of M	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002795-41	E1
483	2013-002966-38	A Phase Ii, Partial-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 5-Way Cross-over Clinical Pharmacology Study to Evaluate the Pharmacodynamics of Bdp/B17mp and Formoterol across Two Different Dose Levels	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002966-38	E6
484	2013-003000-39	Evaluation of the pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of repeated escalating oral doses of S 38844 versus placebo in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic d	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003000-39	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
485	2013-003043-36	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 3-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of CHF 5259 (glycopyrrolate) plus Foster® 100	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003043-36	E1
486	2013-004556-38	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy and Safety of Eravacycline Compared with Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infections	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004556-38	E1
487	2013-004704-19	Globifer Forte® Oral Haem and Non-haem Iron Supplementation in Heart Failure: A Randomised, DoubleBlind, Placebo Controlled, Double Dummy, Part Mechanistic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004704-19	E1
488	2013-004826-27	A phase II, multicentre, double blind, randomised, 5-way cross-over study to test the non-inferiority of the acute bronchodilator effect of CHF 1535 200/6 µg NEXThaler® versus CHF 1535 100/6 µg NE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004826-27	E1
489	2013-005268-25	A Multinational, Multicentre, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled , 2-Way Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glycopyrrolate Bromide Administered Via Pmdi (Chf 5259), Fo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005268-25	E6
490	2014-000269-27	Efficacy and tolerance of Beta Blocker and Procoralan uptitration in chronic heart failure patients under telemedical control: „70 bpm on day 28“	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000269-27	E1
491	2014-001397-33	Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients with Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001397-33	E1
492	2014-001442-16	A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-WAY CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CHF 5259 (GLYCOPYRROLATE BROMIDE) pMDI ON TOP OF QVAR® pMDI FOR THE TRE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001442-16	E1
493	2014-001458-40	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Safety Study of Herceptin® Sc in Combination with Perjeta® and Docetaxel in Treatment of Patients with Her2-Positive Advanced Breast Cancer (Metastatic or Loca	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001458-40	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
494	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001487-35	E3
495	2014-001704-22	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001704-22	E3
496	2014-002610-23	A Phase 1/2 Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≥ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002610-23	E1
497	2014-002742-42	Research into the Effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular Remodelling in patients with heart failure and diabetes Mellitus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	E1
498	2014-003286-21	A multicentre, interventional, parallel group, randomised, open-label, exploratory study to assess the earlier introduction of Ivabradine in the Management of Systolic Dysfunction Heart Failure. Th	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003286-21	E1
499	2015-000558-40	A multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled, incomplete block, 3-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of 4 doses of glycopyrronium bromide DPI in moderate to sev	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000558-40	E6
500	2015-000716-18	A 52 week, randomized, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 2-arm parallel group trial comparing CHF 5993 100/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone di	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000716-18	E1
501	2015-000717-40	A 52 week, randomized, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 3-arm parallel group trial comparing CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone di	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000717-40	E1
502	2015-001377-40	Phase Ii, Exploratory, Multicenter, Non Randomized, Single Agent Cohort Study to Determine Best Tumor Response with Trastuzumab Emtansine in Her2 Overexpressing Solid Tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001377-40	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
503	2015-002168-17	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone compared to eplerenone on morbidity and mortality in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002168-17	E1
504	2015-002335-17	Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children with Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002335-17	E1
505	2015-002396-18	Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children with Heart Failure Due to Congenital Heart Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002396-18	E1
506	2015-002673-38	A multicenter, randomized, double-blind, crossover placebo-controlled Phase II study to assess the effect of serelaxin versus placebo on high sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) release in pat	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002673-38	E1
507	2015-004207-22	Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled s	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004207-22	E1
508	2015-004632-35	A randomized, double-blind, active-controlled study to assess the effect of LCZ696 compared with enalapril to improve exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004632-35	E1
509	2015-005152-10	A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 35/4 NEXTHALER® (DPI FIXED COMBINATION OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE (BDP) 35 µg PLUS FORMOTEROL FUM	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005152-10	E1
510	2015-005548-32	A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo and Active Controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 4 Doses of Chf 6001 Dpi in P	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005548-32	E2
511	2015-005550-35	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Repeated Dose, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics and Safety of Two Doses of Chf 6001 Dpi in Subjects With	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005550-35	E2

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
512	2015-005607-92	A Phase II randomized, placebo controlled, double-blind, multi-centre study to assess safety and efficacy of incremental doses of QGC001 in patients upon discharge or following hospitalization for	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005607-92	E1
513	2015-005663-17	A Long-term Follow-up Study for Cardiac Safety in the Patients with HER2 Positive Early or Locally Advanced Breast Cancer Who Have Completed the SB3-G31-BC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005663-17	E1
514	2016-000068-40	Intravenous iron in patients with systolic heart failure and iron deficiency to improve morbidity & mortality	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000068-40	E1
515	2016-000126-19	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Cardiac and Renal Effects of Short Term Treatment with Elamipretide in Patients Hospitalized with Congestion due to Hear	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000126-19	E1
516	2016-000473-20	A prospective evaluation of natriuretic peptide based referral of CHF patients in primary care	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000473-20	E1
517	2016-001466-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Inelig	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001466-28	E1
518	2016-002207-26	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy and Safety of IV Eravacycline Compared with Ertapenem in Complicated Urinary Tract Infections	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002207-26	E1
519	2016-003604-31	Effects of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose compared with oral iron therapy in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency. (PREFER-HF)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003604-31	E1
520	2016-003839-38	A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel group, double blind, dose-finding Phase II trial to study the efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the oral parti	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003839-38	E1

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
521	2016-003900-30	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Ar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003900-30	E1
522	2016-004062-26	A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel group, double blind, dose-finding Phase II trial to study the efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the oral parti	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004062-26	E1
523	2017-000438-79	Open label, prospective, exploratory study to investigate the effect of inhaled CHF5993 pMDI on central and peripheral airway dimensions in COPD patients by Functional Respiratory Imaging	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000438-79	E5
524	2017-002429-39	Repetitive Levosimendan Infusions for Patients with Advanced Chronic Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002429-39	E1

Tabelle 4-278: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1: FF/UMEC/VI				
525	ACTRN12616001208493	Efficacy of umeclidinium bromide and vilanterol (UMEC/VI) for the slowing of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development in smokers	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616001208493.aspx	E1
526	EUCTR2007-000187-25-DE	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
527	EUCTR2008-001095-77-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E6
528	EUCTR2009-014543-36-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E6
529	EUCTR2009-016690-15-DE	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E6
530	EUCTR2010-021800-72-DE	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	E2
531	EUCTR2010-021802-39-DE	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	E2
532	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	E2
533	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	E2
534	EUCTR2010-023417-54-SK	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023417-54	E2

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
535	EUCTR2010-023442-75-DE	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E6
536	EUCTR2010-023444-32-CZ	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E6
537	EUCTR2011-001645-33-DE	A Study to Evaluate the Safety and how Effective a Medicine is at one of two doses to Treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E6
538	EUCTR2011-005244-95-DE	A three period study conducted at clinics in the US, Europe and South America to compare the effectiveness of different doses of a new investigational drug, GSK573719, with placebo (no active treatment) in subjects with mild asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95	E1
539	EUCTR2011-005913-35-SK	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005913-35	E6
540	EUCTR2011-005914-12-DE	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E6
541	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	E6
542	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	E6
543	EUCTR2012-001871-35-CZ	Study to compare Umeclidinium when added to FP/SAL versus placebo when added to FP/SAL in COPD Patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E6

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
544	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	E6
545	EUCTR2012-003973-24-HU	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Different Medicines to Treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	E2
546	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E6
547	EUCTR2013-001827-38-DE	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E6
548	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	E6
549	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	E6
550	EUCTR2014-000529-19-HU	A 12 week study to compare the effect of two medicines in one inhaler compared to placebo in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19	E6
551	EUCTR2014-000611-14-NL	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14	E6
552	EUCTR2014-000883-16-DE	A Study to Measure the Lung Response to Different Doses of a New Medicine for COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16	E6

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
553	EUCTR2014-000884-42-DE	Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E6
554	EUCTR2014-000885-23-SE	Study to compare umeclidinium with glycopyrronium in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23	E6
555	EUCTR2015-001409-15-DE	Study 201012: A Dose-Finding Study of batefenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001409-15	E6
556	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	E3
557	EUCTR2016-000585-36-DE	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000585-36	E6
558	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	E1
559	EUCTR2016-002513-22-SE	Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E2
560	EUCTR2016-002843-40-PL	A randomized, group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of umeclidinium bromide administered once-daily via a dry powder inhaler, versus placebo, in participants with asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002843-40	E1
561	EUCTR2016-004655-75-BG	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate fixed-dose combination relative to Umeclidinium/Vilanterol fixed-dose combination over 24 Weeks in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004655-75	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
562	JPRN-UMIN000021086	A comparison of the additive efficacy of Umeclidinium bromide on fluticasone furoate/vilanterole in asthma-COPD overlap syndrome.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024324	E6
563	JPRN-UMIN000025049	The effectiveness of switching to Tiotropium / Olodaterol combination in patients with COPD	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028828	E5
564	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating The Safety And Tolerability Of GSK573719 In Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00475436	E1
565	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00515502	E6
566	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made With Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732472	E6
567	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study With Inhaled GSK573719 and Placebo	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00803673	E1
568	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00950807	E6
569	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA)Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00976144	E1
570	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01013974	E1
571	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01030965	E6
572	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01039675	E6
573	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01110018	E1
574	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01128634	E1
575	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316887	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)		
576	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316900	E2
577	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316913	E2
578	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323660	E6
579	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328444	E6
580	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01362257	E1
581	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01372410	E6
582	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01376388	E5
583	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01387230	E6
584	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521377	E1
585	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator From 2 Configurations a Dry Powder Inhaler.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521390	E1
586	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01571999	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
587	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573624	E1
588	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01577680	E1
589	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01636713	E2
590	NCT01641692	A 3-period Crossover Study With GSK573719 as Monotherapy in Adult Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01641692	E1
591	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653483	E1
592	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
593	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01702363	E5
594	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01716520	E6
595	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared With FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01725685	E1
596	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772134	E6
597	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772147	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
598	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01777334	E2
599	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	E6
600	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	E6
601	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	E6
602	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
603	NCT01899638	Pharmacokinetics Of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01899638	E1
604	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01899742	E6
605	NCT01934153	Characterization of Exposure From Topical Administration of [14C] Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01934153	E1
606	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	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
607	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02014480	E6
608	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	E6
609	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02152605	E6
610	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination With Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164539	E6
611	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02184611	E2
612	NCT02207829	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared With Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207829	E6
613	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared With Glycopyrronium 44 mcg in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02236611	E6
614	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	E6
615	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination With Indacaterol Plus Tiotropium	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257385	E6
616	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275052	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
617	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487446	E6
618	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487498	E6
619	NCT02552160	DETECT-Register DocumEnTation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02552160	E5
620	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02563899	E1
621	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570165	E6
622	NCT02673619	A Study to Evaluate Clinical Effect, Pharmacokinetics , Safety, and Tolerability of Umeclidinium in Palmar Hyperhidrosis Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02673619	E1
623	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	E3
624	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	E6
625	NCT02799784	An Efficacy Study of Umeclidinium/Vilanterol With Tiotropium/Olodaterol in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799784	E6
626	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
627	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	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
628	NCT03012061	Phase IIb Study of Umeclidinium (UMEC) Bromide Versus Placebo in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012061	E1
629	NCT03034915	A 24-week Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI), UMEC and Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03034915	E2
630	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03046069	E5
631	NCT03162055	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combination Relative to Umeclidinium/Vilanterol Fixed-dose Combination Over 24 Weeks in Patients With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162055	E2
632	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	E1
633	PER-013-11	DB2113360: A MULTICENTER TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF GSK573719/GW642444 WITH GW642444 AND WITH TIOTROPIUM OVER 24 WEEKS IN SUBJECTS WITH COPD	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-11	E2
634	PER-018-14	STUDY DB2116961, A MULTICENTRE, RANDOMISED, BLINDED, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP STUDY TO COMPARE UMEC/VI (UMECLIDINIUM/VILANTEROL) IN A FIXED DOSE COMBINATION WITH INDACATEROL PLUS TIOTROPIUM IN SYMPTOMATIC SUBJECTS WITH MODERATE TO VERY SEVERE COPD	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=018-14	E6
635	PER-045-12	A MULTI-NATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 3-PERIOD CROSSOVER STUDY WITH GSK 573719 AS MONOTHERAPY IN ADULT SUBJECTS WITH ASTHMA	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=045-12	E1
636	PER-125-12	DB2114930: A RANDOMIZED, MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF UMECLIDINIUM/VILANTEROL	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=125-12	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		COMPARED WITH FLUTICASONE PROPIONATE/SALMETEROL OVER 12 WEEKS IN SUBJECTS WITH COPD		
Suchstrategie 2: BDP/FF/GB				
637	ACTRN12609001010280	Efficacy and safety of Beclomethasone dipropionate, gastro-resistant, prolonged release tablets (CHF1514) compared to oral prednisone, in a 8-week treatment period, in patients with active ulcerative colitis. An international, multicentre, randomized, double blind, parallel group study.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609001010280.aspx	E1
638	ACTRN12613001353785	Effect of an inhaler with ringtones in children with asthma	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001353785.aspx	E1
639	ACTRN12614000990628	Comparative assessment of the absorption of a single oral dose of beclomethasone dipropionate in healthy male and female volunteers with and without concurrent oral charcoal blockade.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000990628.aspx	E1
640	CTRI/2010/091/000178	A clinical trial to study the effect of a fixed dose formulation of Sertaconazole + Beclomethasone and miconazole nitrate in patients with tinea infections associated with inflammatory skin conditions.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1391	E1
641	CTRI/2011/11/002176	A clinical trial to study the effects of Beclomethasone in patients with Asthma	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3846	E1
642	CTRI/2011/12/002280	A clinical trial to study the effects of Budesonide in patients with Asthma	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3976	E1
643	CTRI/2012/10/003073	A clinical trial to study the effects of Fixed Dose Combination of Salbutamol & Beclometasone Pressurized Inhalation in patients With Stable Persistent Asthma	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5395	E1
644	CTRI/2013/03/003495	Trial of Beclomethasone dipropionate versus Budesonide inhaler therapy in mild persistent asthma in children	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5653	E1
645	EUCTR2004-000718-37-CZ	Double blind, double dummy, multinational, multicenter, parallel- group design clinical trial of superiority of CHF 1535 1 puff in b.i.d. regimen administered via an HFA-propellant-pMDI versus a double equivalent dose of Beclomethasoni Dipropionate in b.i.d regimen administered via an CFC-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000718-37	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		propellant-pMDI in a 12 week treatment period of mild to moderate persistent asthma in adults patients.		
646	EUCTR2004-001075-20-LT	A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY PLACEBO- CONTROLLED PARALLEL-GROUP MULTIPLE DOSE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TACROLIMUS INHALATION AEROSOL IN PATIENTS WITH MODERATE PERSISTENT ASTHMA - Tacrolimus MDI Dose Response	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001075-20	E1
647	EUCTR2004-001109-81-CZ	A randomised, controlled with placebo, double blind, double dummy, parallel group study on the therapeutic efficacy and safety of Beclomethasone dipropionate (BDP) in the treatment of patients with post-active Crohn's Ileitis with remission induced by a course of systemic steroid - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001109-81	E1
648	EUCTR2004-002079-18-CZ	A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY PARALLEL-GROUP STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF THREE DIFFERENT DOSES OF TACROLIMUS INHALATION AEROSOL AND A STANDARD DOSE OF INHALED CORTICOSTEROID (ICS)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002079-18	E1
649	EUCTR2004-004247-22-GB	A 28-day, Randomised, Double-Blind, Active Comparator, Controlled Study to Assess the Effects of Rosiglitazone, Inhaled Corticosteroid, Theophylline and Theophylline Plus Inhaled Corticosteroid on Inflammation and Pulmonary function in Asthmatic Smokers.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004247-22	E1
650	EUCTR2005-001808-40-IT	EFFICACY And TOLLERABILITY Of TREATMENT for inhalation WITH L-ASA IN PATIENTS WITH MILD Or MODERATED ASTHMA IN COMPARISON WITH CORTICOSTEROID for inhalation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001808-40	E1
651	EUCTR2005-001997-29-GB	A Proof of Concept Study into the Effects on Inhaled Extra-Fine and Standard Formulations of Beclomethasone Dipropionate and Oral Montelukast on Surrogate Markers of Small and Large Airway Inflammation in Asthma - Small and large airway inflammation in asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001997-29	E1
652	EUCTR2005-005857-23-IT	DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, MONOCENTRIC CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF CHF 1535 MDI OR SERETIDE DPI ON LUNG HYPERINFLATION AND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005857-23	E6

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH COPD A PILOT STUDY - ND		
653	EUCTR2006-000512-25-IT	DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, MONOCENTRIC CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF CHF 1535 MDI OR SERETIDE DPI ON BIOLOGICAL AND FUNCTIONAL MARKERS OF SMALL AIRWAYS IN PATIENTS WITH ASTHMA: A PILOT STUDY - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000512-25	E1
654	EUCTR2006-000947-24-GB	Evaluating the efficacy of acupuncture versus beconase in the treatment of allergic rhinitis - Beconase v acupuncture	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000947-24	E1
655	EUCTR2006-002489-20-GB	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF “FIXED COMBINATION” BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI WITH HFA-134a PROPELLANT (CHF 1535) VERSUS “FIXED COMBINATION” BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL DPI (SYMBICORT® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) VERSUS FORMOTEROL DPI (OXIS® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) IN PATIENTS WITH STABLE SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002489-20	E2
656	EUCTR2006-004230-32-PL	EFFICACY AND SAFETY OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE GASTRO-RESISTANT, PROLONGED RELEASE TABLETS (CHF 1514) COMPARED WITH ORAL PREDNISONE, IN A 8-WEEK TREATMENT PERIOD, IN PATIENTS WITH ACTIVE ULCERATIVE COLITIS. AN INTERNATIONAL, MUTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, PARALLEL GROUP STUDY - Beta study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004230-32	E1
657	EUCTR2006-005349-13-IT	PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTRE, ACTIVE DRUG CONTROLLED, PARALLEL GROUP DESIGN CLINICAL TRIAL OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 400 MCG FORMOTEROL 24 MCG FOSTER PMDI VIA HFA-134A VS. FLUTICASONE PROPIONATE 500 MCG SALMETEROL XINAFOATE 100 MCG DPI SERETIDE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005349-13	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		DISKUS IN THE 6 MONTHS STEP DOWN TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH CONTROLLED ASTHMA - ND		
658	EUCTR2006-005557-30-DE	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005557-30	E5
659	EUCTR2006-005697-46-IT	Prevention of actinic proctitis by beclomethasone dipropionate. A prospective, randomised, double blind placebo controlled pilot study - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005697-46	E1
660	EUCTR2007-000522-46-CZ	A 12-WEEK, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY (OPEN LABEL FOR THE SPACER GROUP), 3-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND THE SAFETY OF CHF 1535 HFA pMDI (BDP/FF 100/6 µg per actuation) 2 PUFFS BID VERSUS BDP HFA pMDI (250 µg per actuation) 2 PUFFS BID, IN ADOLESCENT PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PERSISTENT ASTHMA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000522-46	E1
661	EUCTR2007-002587-99-LT	A 24-week, multicenter, multinational, randomized, double-blind, triple-dummy, 3-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6 (beclomethasone dipropionate 200 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 puffs b.i.d., versus beclomethasone dipropionate HFA (250 µg/actuation), 4 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 µg plus salmeterol 50 µg/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with severe asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002587-99	E1
662	EUCTR2007-002816-25-IT	Multicentre, multinational, randomised, double blind, double dummy, active drug controlled, parallel group study design clinical trial of the efficacy and tolerability of beclomethasone dipropionate 250 mcg plus salbutamol 100 mcg in HFA pMDI fixed combination vs. beclomethasone dipropionate 250 mcg plus salbutamol 100 mcg in CFC pMDI (Clenil Compositum 250) fixed combination in a 12-week treatment period of adult patients with uncontrolled asthma - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002816-25	E1
663	EUCTR2007-003412-59-DK	A SINGLE CENTRE DOUBLE-BLIND, RANDOMISED 3 PERIOD CROSS OVER STUDY TO COMPARE SAFETY ASSESSED BY KNEMOMETRY AND URINARY CORTISOL MEASUREMENTS OF	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003412-59	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		BECLOMETHASONE DIPROPIONATE HFA pMDI 100 AND 200 µg B.I.D. USING AEROCHAMBER PLUS™ SPACING DEVICE AND BECLOMETHASONE DIPROPIONATE HFA pMDI 200 µg B.I.D. USING THE VOLUMATIC™ SPACING DEVICE IN CHILDREN WITH MILD ASTHMA DURING A 2–WEEK TREATMENT PERIOD		
664	EUCTR2007-004345-14-GB	Dose response evaluation of CHF 1535 HFA pMDI in asthmatic patients using lung function, adenosine monophosphate bronchial challenge and fractional exhaled nitric oxide (FENO). Randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multiple doses, 3-way cross-over design.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004345-14	E1
665	EUCTR2007-004377-26-GB	Effect of fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF), as reliever, upon exhaled nitric oxide in asthma. FENOMENO study (Fractional Exhaled Nitric Oxide-Multiple Expiration flow of NO). A single-centre, placebo controlled, randomized, double blind, cross-over study - Fenomeno	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004377-26	E1
666	EUCTR2007-007455-14-DK	A single-centre, open-label, randomised, 2-way cross-over study to determine the effects on the short-term lower leg growth rate between Qvar® 100 µg bd delivered via a metered dose inhaler (MDI) (TEVA UK Ltd) with a reference beclometasone formulation via a reference MDI in children with mild to moderate asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007455-14	E1
667	EUCTR2008-000401-11-DE	A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation inhalation powder, administered via the NEXT™ inhaler, versus CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged = 12 years under treatment with inhaled corticosteroids	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000401-11	E1
668	EUCTR2008-000905-12-IT	A single dose, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, three-period crossover clinical study, comparing the onset of relief from methacholine induced bronchoconstriction with fixed combination beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg/actuation pMDI with HFA-134a propellant (Foster) versus standard salbutamol pMDI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000905-12	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		100 µg/actuation (Ventolin Evohaler) therapy in asthmatic patients. - MART 1 Maintenance And Reliever Therapy		
669	EUCTR2008-001811-40-GB	A Proof of Concept Study to Evaluate the Additive Effects of HFA-BDP (Qvar) to fluticasone/salmeterol (Seretide) on Surrogate Markers of Small and Large Airway Inflammation in Refractory Asthma - PAW01	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001811-40	E1
670	EUCTR2008-002391-97-BE	Open-label, prospective study to assess the effects of formoterol and beclometasone dipropionate combination therapy on central and peripheral airway dimensions in asthmatic patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002391-97	E1
671	EUCTR2008-002844-40-NL	A DOUBLE BLIND, SINGLE DOSE, RANDOMIZED, 4-PERIOD CROSS-OVER, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL STUDY OF FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE (CHF 1535) VERSUS SINGLE AGENTS FORMOTEROL FUMARATE AND BECLOMETHASONE DIPROPIONATE VIA pMDI WITH HFA-134A PROPELLANT, WHEN GIVEN AFTER INHALED ALLERGEN CHALLENGE IN ASTHMATIC PATIENTS - MART3	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002844-40	E1
672	EUCTR2008-003740-11-NL	A PHASE 4, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, CONTROLLED CLINICAL STUDY OF FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg pMDI WITH HFA-134A PROPELLANT (CHF1535, FOSTER®) VERSUS FLUTICASONE 250 µg PLUS SALMETEROL 50 µg DPI (SERETIDE® DISKUS®) AS MAINTENANCE TREATMENT IN CONTROLLED ASTHMATIC PATIENTS. - FACTO study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003740-11	E1
673	EUCTR2008-004671-22-FR	A 48-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, 2-arm parallel group study, comparing the efficacy of FOSTER™ for maintenance and reliever versus fixed-dose FOSTER™ for maintenance + salbutamol as reliever in asthmatics =12 years of age	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004671-22	E1
674	EUCTR2008-004842-10-FR	A phase II, multinational, multicentre, double blind, double dummy, randomised, 5-way cross-over, placebo and active controlled clinical study to test the non-inferiority of a single dose of CHF 1535 (fixed combination of	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004842-10	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg dry powder) via NEXT™ DPI 1 or 4 inhalations versus CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) pMDI with HFA-134a propellant 1 or 4 puffs on FEV1 AUC0-12h in partly controlled adult asthmatic patients		
675	EUCTR2008-005707-26-DE	Effect of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP+FF) administered as a fixed pMDI combination on lung impedance and exhaled nitric oxide in comparison with the fixed combination of budesonide and formoterol fumarate (Symbicort Turbohaler®). FLEX study (Foster fixed combination on Lung Impedance and Exhaled nitric oXide) A single-centre, randomized, double blind, double-dummy, two-way cross-over, repeated dose study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005707-26	E1
676	EUCTR2008-005909-19-GB	Does extra fine HFA-BDP suppress small airways inflammation in COPD? - PAW002	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005909-19	E6
677	EUCTR2009-010267-17-DE	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010267-17	E5
678	EUCTR2009-010434-22-DK	A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 50/6 HFA pMDI (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 50µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg) USING THE AEROCHAMBER PLUS™ SPACER DEVICE VERSUS THE FREE COMBINATION OF BECLOMETHASONE HFA pMDI AND FORMOTEROL HFA pMDI AVAILABLE ON THE MARKET USING THE AEROCHAMBER PLUS™ SPACER DEVICE IN ASTHMATIC CHILDREN	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010434-22	E1
679	EUCTR2009-011116-38-IT	Efficacy of nebulised beclomethasone versus placebo in preventing viral wheezing in pre-school children - Efficacy of Nebulised BEclomethasone (ENBe)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011116-38	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
680	EUCTR2009-012102-39-IT	Clinical Studies on The Effectiveness Of The Gluten-Free Diet And Casein And Therapy Anti-Inflammatory Bowel Change In Psychiatric Symptoms Intestinal And In Patients With Childhood Autism	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012102-39	E1
681	EUCTR2009-014421-16-FR	ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DE RHINOMAXIL (BECLOMETASONE) DANS LE TRAITEMENT DE LA RHINOSINUSITE INFECTIEUSE AIGUË DE L'ADULTE NE RELEVANT PAS D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE. ETUDE MULTICENTRIQUE, COMPARATIVE VERSUS PLACEBO, RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE, EN 2 GROUPES PARALLELES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014421-16	E1
682	EUCTR2009-016757-18-DE	Multinational Clinical Trial of 12 weeks of duration to test the efficacy of a new drug called CHF 1535 50/6 (fixed combination of a corticosteroid and a long-acting Beta 2 agonist) compared to a free combination of the same substances, and to the corticosteroid only in asthmatic children	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016757-18	E1
683	EUCTR2009-017240-14-ES	EFFICACY OF BECOMETASONE DIPROPIONATE ON MICROSCOPIC COLITIS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017240-14	E1
684	EUCTR2010-018937-23-NL	The predictive value of the acute effect of beclomethasone on a mannitol challenge test for the outcome of longterm treatment with beclomethasone - SD-QVAR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018937-23	E1
685	EUCTR2010-018947-33-GB	A MULTICENTER, MULTINATIONAL, SINGLE-DOSE, OPEN LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSSOVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 100/6 NEXT DPI® (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg) VERSUS THE FREE COMBINATION OF LICENSED BECLOMETHASONE DPI AND FORMOTEROL DPI IN ASTHMATIC ADOLESCENTS AND ADULTS PATIENTS - ADONE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018947-33	E1
686	EUCTR2010-019864-36-BE	Open-label, prospective exploratory study to assess the effects of formoterol and beclomethasone dipropionate combination therapy on central and peripheral airway dimensions in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019864-36	E5

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
687	EUCTR2010-020602-14-DE	Multinational Clinical Trial of 12 weeks of duration to test the efficacy and safety of a new drug called CHF 1535 200/6µg (fixed combination beclomethasone dipropionate / formoterol) versus beclomethasone dipropionate in adults asthmatic patients not adequately controlled on high doses of inhaled corticosteroids or on medium dose of inhaled corticosteroids plus long-acting β2 agonists	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020602-14	E1
688	EUCTR2010-022247-37-DE	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ORBEC® (ORAL BECLOMETHASONE 17,21-DIPROPIONATE) IN CONJUNCTION WITH TEN DAYS OF HIGH-DOSE PREDNISONE THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL GRAFT VS. HOST DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022247-37	E1
689	EUCTR2010-022615-19-GB	Pilot, Open-Label, Randomised, Repeated Dose, 4-Way Cross-Over, Clinical Pharmacology Study of Beclomethasone Dipropionate (Clenil® Modulite®) 250 µg HFA PMDI using the Aerochamber Plus™ Spacer Device Versus The Volumatic™ Spacer Device Without or With Charcoal Block in Asthmatic Adult Patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022615-19	E1
690	EUCTR2010-023281-47-DE	A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomized, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the efficacy of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) via NEXT DPI® 1 inhalation bid versus same dose of CHF 1535 pMDI and marketed beclomethasone DPI 100 µg 1 inhalation bid on Peak Expiratory Flow in adult asthmatic patients after one month of treatment with marketed fixed dose combination of FOSTER® 1 inhalation bid.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023281-47	E1
691	EUCTR2010-023637-29-DK	A SINGLE CENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-WAY CROSS OVER STUDY TO COMPARE SAFETY ASSESSED BY KNEMOMETRY AND URINARY CORTISOL MEASUREMENTS OF CHF1535 50/6 pMDI (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AND FORMOTEROL FUMARATE) AND THE FREE COMBINATION OF LICENSED BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AND FORMOTEROL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023637-29	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		FUMARATE IN ASTHMATIC CHILDREN ALREADY TREATED WITH INHALED CORTICOSTEROIDS		
692	EUCTR2010-024384-40-GB	A single-dose, open-label, randomized, 2-way crossover, clinical pharmacology study of four inhalations of CHF 1535 100/6 NEXT DPI® (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100µg plus formoterol fumarate 6 µg) versus the same dose of CHF 1535 100/6 pMDI both administered with charcoal block. - (duplicate) Clinical pharmacology study of CHF1535 NEXT DPI versus CHF1535 pMDI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024384-40	E1
693	EUCTR2011-000924-14-BE	Development of a sputum biomarker panel to diagnose different types of asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000924-14	E1
694	EUCTR2011-001208-36-DK	A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 50/6 NEXT DPI® (FIXED COMBINATION OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE 50 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg) VERSUS THE FREE COMBINATION OF LICENSED BECLOMETASONE DPI AND FORMOTEROL DPI IN ASTHMATIC CHILDREN	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001208-36	E1
695	EUCTR2011-001459-35-IT	MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ON THE THERAPEUTIC EFFICACY AND SAFETY OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE SUSPENSION FOR INHALATION 800 micrograms TWICE DAILY VS PLACEBO ADDED TO ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE RHINOSINUSITIS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001459-35	E1
696	EUCTR2011-002060-24-PL	A study to compare the single administration of a product called CHF 1535 (two medicines together for the treatment of asthma) and the same two single medicines, measuring the air contained in the lungs in asthmatic children	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002060-24	E1
697	EUCTR2011-002512-89-GB	Beta Blocker Therapy in Mild to Moderate Asthmatics	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002512-89	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
698	EUCTR2011-003249-16-BE	Study to evaluate the effect of a dry powder inhaler containing extra fine formoterol and beclomethasone dipropionate on the airways of asthmatic patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003249-16	E1
699	EUCTR2011-004759-37-HU	Multinational Clinical trial to test the cardiac safety of new combination of FOSTER® 100/6 µG plus glycopyrrolate (at dosage of 25µG or 50µG BID) taken twice daily in comparison with FOSTER® 100/6 µG alone taken twice daily.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004759-37	E6
700	EUCTR2011-005108-14-PL	Clinical study to test that the drug CHF 1535 100/6 (fixed combination of an anti-inflammatory drug and relaxing airways drug) delivered via pressurized inhaler using or not a spacer device is as effective in adolescent population as the licensed free combination of the same substances and compare it with administration in adults.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005108-14	E1
701	EUCTR2011-006008-11-GB	Beta-Blocker Therapy in Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006008-11	E6
702	EUCTR2012-000155-14-AT	In vivo assessment of the molecular mechanism of inhaled combination of beclomethasone and formoterol on cell differentiation factors and airway remodelling in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000155-14	E5
703	EUCTR2012-001749-42-IT	Effects of treatment and withdrawal with inhaled beclomethasone/formoterol on lung inflammation in COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001749-42	E5
704	EUCTR2012-002370-30-GB	A Phase II, Monocentre, Open, Randomized, 6-Way Cross-Over Clinical Pharmacology Study to Evaluate The Lung Bioavailability Of Bdp/B17mp And Formoterol And The Total Systemic Exposure Across Two Different Dose Strengths Of Chf 1535 Nexthaler® Dpi (Fixed Combination Of Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate 100/6 µg And 200/6 µg) Administered With And Without Activated Charcoal In Adult Asthmatic Patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002370-30	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
705	EUCTR2012-003923-39-GB	Does the use of extra fine particle inhaled steroid (preventer) in asthma lead to improvements in asthma control?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003923-39	E1
706	EUCTR2012-005350-39-NL	Effects Of extra-fine particle HFA-becLomethasone (HFA-QVAR) Versus course particle treatment In smokers and ex-smokers with Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005350-39	E1
707	EUCTR2013-000063-91-HU	A study to compare the effect of inhaled treatments: the combination of 3 components (beclometasone/formoterol/glycopyrrolate) to a known single treatment (tiotropium) or the double combination of tiotropium (Spiriva) and beclometasone plus formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated for one year.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000063-91	E3
708	EUCTR2013-001259-11-NL	tacrolimus suppositories versus beclomethason suppostories for the treatment of proctitis refractory to local 5-ASA.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001259-11	E1
709	EUCTR2013-002966-38-GB	A study to evaluate the effects of two different doses given once of the combination of two components (beclomethasone plus formoterol) given in two different inhalation formulations to patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002966-38	E2
710	EUCTR2013-003043-36-GB	A research study to evaluate the effect of 3 different doses of a new medicine (glycopyrrolate) administered in combination with a licenced medicine (Foster®) in patients with uncontrolled asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003043-36	E1
711	EUCTR2013-003127-11-CZ	Study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed - dose combination regarding symptoms and health status in patients with moderate COPD switching from treatment with any standard COPD regimen	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11	E6
712	EUCTR2013-004632-30-PL	A 12-Week Study of Two Doses of Beclomethasone Dipropionate Delivered through Two Different Types of Inhalers in Children 4-11 Years of Age with Persistent Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004632-30	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
713	EUCTR2013-004719-32-DK	Short-term growth study in children with asthma treated with fluticasone propionate / formoterol spray (flutiform®).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004719-32	E1
714	EUCTR2013-004826-27-GB	A study to look at the bronchodilator effect of two strengths of a fixed combination administered at different doses by inhalation via NEXThaler to asthmatic patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004826-27	E1
715	EUCTR2013-005003-14-DE	mc2 biotek PPT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005003-14	E1
716	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	E2
717	EUCTR2014-001704-22-LV	A study to evaluate whether a new inhaled medicine (combination of beclometasone plus formoterol plus glycopyrronium) works as well as a licensed medicine (combination of indacaterol and glycopyrronium) in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001704-22	E3
718	EUCTR2015-000716-18-GB	A research study to evaluate the effect of a new fixed triple combination of beclometasone dipropionate + formoterol fumarate + glycopyrronium bromide at medium dose in patients with uncontrolled asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000716-18	E1
719	EUCTR2015-000717-40-GB	A research study to evaluate the effect of a new fixed triple combination of beclometasone dipropionate + formoterol fumarate + glycopyrronium bromide at high dose in patients with uncontrolled asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000717-40	E1
720	EUCTR2015-005152-10-DK	A RESEARCH STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF ONE ADMINISTRATION OF A PEDIATRIC INHALED COMBINED FORMULATION (BECLOMETASONE PLUS FORMOTEROL) IN CHILDREN WITH ASTHMA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005152-10	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
721	EUCTR2016-001876-31-GB	Withdrawal of corticosteroids in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001876-31	E2
722	EUCTR2016-002276-27-NL	The predictive value of the acute effect of beclomethasone-dipropionate on a mannitol challenge test for the outcome of longterm treatment with beclomethasone-dipropionate in childhood asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002276-27	E1
723	EUCTR2016-003672-47-GB	A clinical trial to investigate the comparability of relief from methacholine-induced bronchoconstriction with CHF1535 100/6 µg NEXThaler® versus CHF1535 100/6 µg pMDI in asthmatic patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003672-47	E1
724	EUCTR2017-000330-61-ES	Effect of Beclometasone dipropionate (BDP) on faecal Calprotectin levels in patients with clinically inactive Ulcerative Colitis at risk of relapse. BeCalCU study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000330-61	E1
725	EUCTR2017-000438-79-BE	A study to explore how the inhaled CHF 5993 (triple fixed combination) penetrates lungs using imaging technique	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000438-79	E5
726	IRCT138712121731N1	Effects of High dose Fluticasone and Beclomethasone on hypopituitary adrenal axis	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=1731&number=1	E1
727	IRCT138811063186N1	Evaluation of the therapeutic effect of fluconazol drop on chronic rhinosinusitis	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=3186&number=1	E1
728	IRCT201012135381N1	Controlled comparison between lidocaine and beclomethasone spray to reduce postoperative sore throat and cough	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5381&number=1	E1
729	IRCT201101245678N1	Evaluation of two type corticosteroids in Treatment of Oral Lichen Planus	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5678&number=1	E1
730	IRCT2013012812007N2	assessment of applying beclomethasone spray and fluticasone spray on endotracheal tube cuff on postoperative sore throat	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=12007&number=2	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
731	IRCT2015061322531N1	Study of the prevalence of aspirin sensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis coming to allergy department of Rasool-e-Akram hospital according to response to standard treatment after three months.	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=22531&amp;p:number=1	E1
732	IRCT2015061522531N2	S?tudy of the therapeutic effect of low dose aspirin on symptoms of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis with aspirin sensitivity	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=22531&amp;p:number=2	E1
733	IRCT2017092036286N1	Effect of beclomethasone in the control of pediatric asthma	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=36286&amp;p:number=1	E1
734	ISRCTN12352714	Local anti-inflammatory treatment in the prevention of long-term airway morbidity following hospitalisation for respiratory syncytial virus (RSV) infection: clinical effectiveness and immunological correlates	http://isrctn.com/ISRCTN12352714	E1
735	ISRCTN16846554	SCript In a Day for injecting drug users	http://isrctn.com/ISRCTN16846554	E1
736	ISRCTN17195095	Small particle steroid study	http://isrctn.com/ISRCTN17195095	E1
737	JPRN-UMIN000000632	Open-label, single-center, randomized and parallel-group study to compare the effect of Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate and Chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate on small airways involvement in asthma assessed using impulse oscillometry system.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000766	E1
738	JPRN-UMIN000000983	Open-label, single-center, randomized and parallel-group study to compare the effect of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate (HFA-BDP) and that of fluticasone propionate dry powder inhaler (FP-DPI) on large and small airways involvement in bronchial asthma.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001155	E1
739	JPRN-UMIN000001323	Open-label cross-over study to evaluate the amount of residual inhaled corticosteroid (hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate (HFA-BDP) and fluticasone propionate dry powder inhaler (FP-DPI)) in the mouths of elderly asthmatic patients after each inhalation	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001611	E1
740	JPRN-UMIN000006770	Usefulness of salmeterol/fluticasone combination (SFC) therapy in preschool children with uncontrolled asthma treated with inhaled corticosteroid.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008008	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
741	JPRN-UMIN000007439	The safety, efficacy and the predictive factors of efficacy of beclomethasone dipropionate (BDP) for acute graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008699	E1
742	JPRN-UMIN000010750	The efficacy and safety of oral Beclomethasone dipropionate (BDP) in patients with gastrointestinal acute graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012562	E1
743	JPRN-UMIN000018038	Investigation of clinical effects of treatment with fine particle inhaled corticosteroids exhalation through the nose	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019325	E1
744	JPRN-UMIN000025116	The efficacy and safety of oral Beclomethasone dipropionate (BDP) in patients with gastrointestinal acute graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation FBMTG BDP17	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028880	E1
745	JPRN-UMIN000027026	Oral beclomethasone dipropionate treatment for gastrointestinal acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030985	E1
746	NCT00000576	Inhaled Beclomethasone to Prevent Chronic Lung Disease <Acronym />	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00000576	E1
747	NCT00000578	NHLBI/NICHD Collaborative Studies of Asthma in Pregnancy <Acronym />	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00000578	E1
748	NCT00000752	Preventing Frequent Sinus Infections in HIV-Infected Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000752	E1
749	NCT00007761	Does Bipolar Disease Program (BDP) Intervention Improve Long Term Manic and Depressive Symptoms.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00007761	E1
750	NCT00010283	Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00010283	E1
751	NCT00043147	Beclomethasone Plus Prednisone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00043147	E1
752	NCT00055666	Compassionate Use of Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Gastrointestinal Tract	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00055666	E1
753	NCT00071552	Efficacy of QVAR vs Flovent Diskus on Small Airways in Poorly Controlled Asthmatic Adolescents/Adult Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00071552	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
754	NCT00094016	Evaluation of Two Doses of QVAR by Breath Operated and Metered Dose Inhalers in Asthmatic Children	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094016	E1
755	NCT00109668	Evaluation of Two Doses of QVAR Versus Placebo by Breath Operated and Metered Dose Inhalers in Moderate Asthmatic Adolescents and Adults on a Stable Regimen of Inhaled Corticosteroids <Acronym />	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00109668	E1
756	NCT00115089	7 Day Study of Mast Cell Inhibitor, R926112, in Patients With Symptomatic Seasonal Allergic Rhinitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00115089	E1
757	NCT00200967	Asthma Clinical Research Network (ACRN) Trial - Long-Acting Beta Agonist Response by Genotype (LARGE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00200967	E1
758	NCT00233896	Randomized Study of Oral Beclomethasone Dipropionate With Ten Days of Prednisone for Treatment of Gastrointestinal GVHD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00233896	E1
759	NCT00238082	The Effect of QVAR on Lung Functioning in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00238082	E6
760	NCT00254956	Effects Of Ciclesonide And Beclomethasone On Lens Opacification In Adult Subjects With Moderate To Severe Persistent Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00254956	E1
761	NCT00346775	Validation Of Preference Module Of Experience With Allergic Rhinitis Nasal Sprays Questionnaire (EARNs-Q)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346775	E1
762	NCT00382889	As Needed Beclomethasone/Salbutamol Combination in Single Inhaler for Mild Persistent Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00382889	E1
763	NCT00394329	Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network Trial - Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma (TREA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00394329	E1
764	NCT00394368	EFFICACY AND TOLERABILITY OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg + FORMOTEROL 6 µg pMDI VIA HFA-134a vs. FLUTICASONE 125 µg + SALMETEROL 25 µg pMDI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394368	E1
765	NCT00395408	Linear Growth Study (0476-097)(COMPLETED)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00395408	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
766	NCT00402207	The Anti-Inflammatory Effect of Extrafine HFA-Beclometasone Versus HFA-Fluticasone, by Means of Inflammometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00402207	E1
767	NCT00413387	Efficacy and Tolerability of Beclomethasone Dipropionate 100 µg + Formoterol 6 µg pMDI Via HFA-134a Vs. Budesonide 160 µg + Formoterol 4,5 µg Dry Powder Via Turbuhaler®. (Symbicort®)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00413387	E1
768	NCT00476268	Efficacy and Tolerability of Beclometasone/Formoterol Single Inhaler in Patients With Moderate to Severe Persistent Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00476268	E1
769	NCT00489203	Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00489203	E1
770	NCT00497523	Efficacy and Safety of Nebulised Beclomethasone Dipropionate Plus as Needed Salbutamol vs as Needed Salbutamol or as Needed Salbutamol/Beclomethasone Fixed Combination in Young Children With Asthma Symptoms	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00497523	E1
771	NCT00532584	Effect of Steroids on Gene Expression in the Healthy Smokers Lungs	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00532584	E1
772	NCT00557180	Examining the Link Between Obesity, Inflammation, and Response to Asthma Medications	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00557180	E1
773	NCT00559689	Study of Inhaled Glucocorticosteroid Administration in Asthma Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00559689	E1
774	NCT00565266	Asthma Clinical Research Network (ACRN) Trial - Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Corticosteroid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid (TALC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00565266	E1
775	NCT00659048	Investigation of Potential Additive Inhibitory Effects on HPA-Axis of Ciclesonide Nasal Spray When Administered Concomitantly With Orally Inhaled Beclomethasone Dipropionate (HFA-BDP) in Patients With Perennial Allergic Rhinitis (PAR) (BY9010/M1-408)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00659048	E1
776	NCT00775489	Nasal Steroids in Controlled Glaucoma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00775489	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
777	NCT00788463	A Comparison of Beclomethasone Aqueous Spray and Aerosol Delivery Systems in Nasal Polyps	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00788463	E1
778	NCT00826748	Effect of Inhaled Steroids on Gene Expression in the Lungs - 2	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00826748	E1
779	NCT00850265	Effect of Spacer in Extrafine Formoterol-Beclomethasone Treatment to Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00850265	E1
780	NCT00854360	Study to Assess the Efficacy and Safety of BDP HFA Nasal Aerosol in Patients 12 Years and Older With SAR	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00854360	E1
781	NCT00861926	Study Comparing Foster Efficacy Maintenance and Reliever Versus Foster Maintenance + Salbutamol Reliever in Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00861926	E1
782	NCT00862394	A Study Comparing the Efficacy and Safety of CHF 1535 (BDP +FF) Inhalation Powder, Administered Via the NEXT Inhaler, Versus CHF 1535 (BDP +FF), Administered Via a pMDI, in Moderate to Severe Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00862394	E1
783	NCT00911547	The Clinical Effect of MK0476 With Concomitant Administration of and Removal of Inhaled Beclomethasone in Asthmatic Patients (0476-029)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00911547	E1
784	NCT00921921	Does Extra-fine Hydrofluoroalkane-beclomethasone Dipropionate (HFA-BDP) Suppress Small Airways Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00921921	E6
785	NCT00926575	Study of orBec® With Prednisone Therapy in the Treatment of Patients With Graft Versus Host Disease (GVHD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00926575	E1
786	NCT00929851	BDP/FF Versus Formoterol Fumarate (FF) in Patients With Severe COPD (Lung Function and Exacerbation Rate)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00929851	E2
787	NCT00936793	Drug Interaction Study Between Inhaled Beclomethasone and Protease Inhibitors in Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00936793	E1
788	NCT00938353	Efficacy of Nebulized Beclomethasone Dipropionate (BDP) in the Treatment of Moderate Croup	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00938353	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
789	NCT00962299	Effectiveness of Inhaled Corticosteroids in Preschool Children With Acute Dyspnea and Wheeze	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00962299	E1
790	NCT00988247	Long Term Safety and Efficacy Trial of Beclomethasone Dipropionate - Hydrofluoroalkane (BDP-HFA) 320 Mcg in Allergic Rhinitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00988247	E1
791	NCT01006655	The Effect of HFA - Beclomethasone Dipropionate Qvar on Bronchial Hyperreactivity in Preschool Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01006655	E1
792	NCT01016223	A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study of the Effect of Swallowed Beclomethasone Dipropionate on Inflammatory Markers in Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis <Acronym />	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01016223	E1
793	NCT01016847	Moderate to Persistent Asthma in the Obese Subject	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01016847	E1
794	NCT01024608	Study in Adult and Adolescent Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis (SAR)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01024608	E1
795	NCT01073384	A Dose Ranging Study of Delayed Release Beclomethasone for Prevention of Acute Enteritis in Patients With Rectal Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01073384	E1
796	NCT01113489	Assessment of Oxidative Stress Markers in the Upper and Lower Airways of Atopic Children Treated With Nebulized Beclomethasone	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01113489	E1
797	NCT01133626	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Study in Adult and Adolescent Subjects With Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01133626	E1
798	NCT01134705	Study in Adult and Adolescent Subjects With PAR (Perennial Allergic Rhinitis)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01134705	E1
799	NCT01141439	Real-world Effectiveness and Cost-effectiveness of Leading Inhaled Corticosteroids in Asthma Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01141439	E1
800	NCT01141452	Real-life Effectiveness and Cost-effectiveness of Qvar Versus FP and BDP in the Management of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01141452	E5
801	NCT01142947	Study of Asthma Phenotypes and Pharmacogenomic Interactions by Race-Ethnicity (SAPPHIRE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01142947	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
802	NCT01224951	Development and Validation of a Sputum Biomarker mRNA Panel for the Diagnostic Work-up of Asthma 2	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01224951	E1
803	NCT01242098	Real-world Effectiveness of Combination Therapies in Primary Care Asthma Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01242098	E1
804	NCT01244256	Evaluation of Efficacy and Comparative Isolation of the Association Beclomethasone Clotrimzaol + + Gentamicin in Patients With Acne Contaminated	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01244256	E1
805	NCT01245569	A Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01245569	E6
806	NCT01255579	Effects on Small Airways of Two Long-term Extrafine Treatments in Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01255579	E1
807	NCT01280175	Foster With or Without Charcoal Block or Aerochamber Plus	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01280175	E1
808	NCT01287351	Real-world Effectiveness and Cost-effectiveness of Qvar Versus FP, a US Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01287351	E1
809	NCT01307319	Study of an Investigational Nasal Aerosol or Placebo Nasal Aerosol in Children (Ages 6-11) With Seasonal Allergies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01307319	E1
810	NCT01313585	Device Mixing in Asthma, a General Practice Research Database Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01313585	E1
811	NCT01327001	Utilization of Fixed Combination (Budesonide/Formoterol and Salmeterol/Fluticasone and Beclomethasone/Formoterol) in Treatment of Asthma Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01327001	E1
812	NCT01333800	Cost-effectiveness Study of Beclomethasone Versus Ciclesonide as Controller Medications in Pediatric Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333800	E1
813	NCT01351792	A Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FAIR)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01351792	E6
814	NCT01373008	Inhaled Extra-fine Hydrofluoroalkane-beclomethasone (QVAR) in Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01373008	E1
815	NCT01400217	Qvar Versus Clenil, a General Practice Research Database Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01400217	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
816	NCT01450774	Comparison of Combination of Beclomethasone Dipropionate and Formoterol Fumarate Versus Single Components Assessed by Knemometry and Urinary Cortisol Measurements in Asthmatic Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01450774	E1
817	NCT01453881	Fine Particle pMDI Formoterol/Beclomethasone in Asthmatics With and Without Spacer: Comparative Efficacy Evaluation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01453881	E1
818	NCT01466712	Evaluate the Effects of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate Combination Therapy on Small Airways Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01466712	E6
819	NCT01468272	Clinical Pharmacology of CHF 1535 50/6 ug Next DPI in Children 5-11 Years Old	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01468272	E1
820	NCT01476813	Randomized Cross Over Study to Assess Efficacy and Safety of BDP/FF and Glycopyrrolate	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01476813	E6
821	NCT01520688	Effect of Flovent Discus vs QVAR vs Pulmicort Flexhaler on Short Term Growth	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01520688	E1
822	NCT01537692	Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BDP HFA Nasal Aerosol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01537692	E1
823	NCT01570478	A Study in Patients With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01570478	E1
824	NCT01615874	Study of the Effect of Mometasone Furoate/Formoterol (MF/F), Montelukast and Beclomethasone Dipropionate (BDP) on Plasma Cortisol Levels of Children 5-11 Years Old With Persistent Asthma (P05574)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01615874	E1
825	NCT01632540	Effectiveness of Beclomethasone Dipropionate Nasal Aerosol for Perennial Allergic Rhinitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01632540	E1
826	NCT01658891	Comparison of Combination of Beclomethasone Dipropionate and Formoterol Fumarate Versus Single Components Assessed by Knemometry and Urinary Cortisol Measurements in Asthmatic Children	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01658891	E1
827	NCT01691677	beCLomethasone Efficacy in Acute Rhinosinusitis - CLEAR Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691677	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
828	NCT01697722	Real-world Effectiveness and Cost-effectiveness of HFA-beclometasone Compared With ICS/LABA Combination Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697722	E1
829	NCT01697956	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)-Axis Study in Pediatric Subjects With Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01697956	E1
830	NCT01729351	Qvar Therapy in Smoking Asthmatics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01729351	E1
831	NCT01741285	Effects of QVAR in Smokers With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01741285	E1
832	NCT01783548	Study of an Investigational Nasal Aerosol or Placebo in Children (Ages 4 to 11) With Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01783548	E1
833	NCT01803087	Single-Dose Clinical Pharmacology Study in Asthmatic Adolescent and Adult Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01803087	E1
834	NCT01837576	An Exploratory Psoriasis Plaque Test Study With Different Dose Combinations of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate in the Daivobet® Gel Vehicle in Psoriasis Vulgaris <Acronym />	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01837576	E1
835	NCT01848769	Clinical Pharmacology Study of CHF1535 pMDI 50/6 µg Versus The Free Combination In Asthmatic Children 5-11 Years Old	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01848769	E1
836	NCT01877954	Qvar vs FP in Pediatrics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01877954	E1
837	NCT01908075	Real-world Effectiveness of Combination Therapies in Primary Care Asthma Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01908075	E1
838	NCT01911364	Efficacy of Fixed Combination of Beclometasone + Formoterol + Glycopyrrolate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01911364	E3
839	NCT01925950	Study of orBec® as Monotherapy in the Treatment of Patients With Upper GI Symptoms Caused by Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01925950	E1
840	NCT02000609	A Phase II, 5-way Cross-over Study to Evaluate the Pharmacodynamics of "Nexthaler" Dry Powder Inhaler in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02000609	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
841	NCT02030457	A Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Beclomethasone Dipropionate Administered by Breath-Actuated Inhaler and Metered-Dose Inhaler in Healthy Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02030457	E1
842	NCT02031640	A Safety and Efficacy Study of Beclomethasone Dipropionate Delivered Via Breath-Actuated Inhaler (BAI) or Metered-Dose Inhaler (MDI) in Participants >=12 Years Old With Persistent Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02031640	E1
843	NCT02040597	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of CHF 5993 pMDI in Subjects With Renal Impairment.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02040597	E5
844	NCT02040766	A Safety and Efficacy Study of Beclomethasone Dipropionate Delivered Via Breath-Actuated Inhaler (BAI) or Metered-Dose Inhaler (MDI) in Participants Ages 4-11 Years Old With Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02040766	E1
845	NCT02040779	A 12-week Safety and Efficacy Study of Beclomethasone Dipropionate (80 and 160 mcg/Day) Delivered Via Breath-Actuated Inhaler (BAI) in Patients >=12 Years Old With Persistent Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040779	E1
846	NCT02102711	Oral Vitamin A Supplementation in Neonates With Birth Weight < 1500 g	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02102711	E1
847	NCT02113072	Recurrent Wheezing in Infants: Risk Factors and Prevention With Probiotics.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02113072	E1
848	NCT02119234	Pharmacokinetics of CHF 5993 pMDI With and Without Spacer in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02119234	E6
849	NCT02132936	LEO 90100 Aerosol Foam Compared to Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Gel in Subjects With Psoriasis Vulgaris	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02132936	E1
850	NCT02133053	Application of Ectoin Allergy Nasal Spray in Comparison to Beclomethasone Nasal Spray	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02133053	E1
851	NCT02139644	Study of Fluticasone Propionate MDPI Compared With Fluticasone/Salmeterol MDPI in Adolescent and Adult Patients With Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02139644	E1
852	NCT02148120	A Study to Evaluate the Acute Bronchodilator Effect of CHF1535 NEXThaler	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02148120	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
853	NCT02298205	Asthma Symptom Based Adjustment of Inhaled Steroid Therapy in African American Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298205	E1
854	NCT02319564	Combined Glucocorticoid Adrenergic Therapy For Wheezy Preschool Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319564	E1
855	NCT02345993	Extra-fine Formoterol/Beclomethasone in Asthmatic Crisis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02345993	E1
856	NCT02351180	Inhaled Beclomethasone After Community-Acquired Respiratory Viral Infection in Lung Transplant Recipients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02351180	E1
857	NCT02381158	Nebulized Beclomethasone Dipropionate Improves Respiratory Lung Function in Preschool Children With Recurrent Wheezing	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02381158	E1
858	NCT02513160	Study to Assess the Efficacy and Safety of Beclomethasone Dipropionate in Adolescent and Adult Patients 12 Years of Age and Older With Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02513160	E1
859	NCT02517099	Preschool Wheeze: Inflammation/Infection Guided Management	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02517099	E1
860	NCT02526758	Small Airways Evaluation and Treatment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02526758	E6
861	NCT02577497	Effect of Extra- Fine Versus Coarse-Particle Inhaled Corticosteroids (ICS) on Ventilation Heterogeneity in Children With Poorly Controlled Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02577497	E1
862	NCT02646904	Nebulized Beclomethasone Dipropionate Improves Nasal Patency in Children With Allergic Rhinitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02646904	E1
863	NCT02687100	The Effects of Beclomethasone Upper the Endotracheal Cuff on the Occurrence of Sore Throat at Extubation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02687100	E1
864	NCT02766673	Aerosolized Albuterol Use in Severe BPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02766673	E1
865	NCT02975843	Lung Deposition of Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium Bromide Administered Via pMDI in Healthy, Asthmatic and COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02975843	E5
866	NCT03084718	An 8-week Dose Ranging Study of CHF 718 pMDI in Asthmatic Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03084718	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
867	NCT03308799	A Clinical Trial Evaluating Efficacy and Safety of MC2-01 Cream	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308799	E1
868	NTR2266	The predictive value of a single dose of beclomethasone.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2266	E1
869	NTR2946	FAIR-study.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2946	E6
870	NTR3976	Het beschermende effect van een enkele gangbare dosis inhalatiesteroid op inspanningsastma uitgevoerd met verschillende lichaamshoudingen tijdens inhalatie.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3976	E1
871	NTR4416	Comparison between tacrolimus suppositories and beclomethasone suppositories for rectal inflammation, not responding to previous 5-ASA treatment.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4416	E1
872	NTR4447	“What children want and what they do”, a real life study of how long children inhale their asthma medication correctly in the home situation, monitored with homemade video clips with the iPad®.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4447	E1
873	NTR91	Cystic fibrosis; a hereditary inflammatory process.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=91	E1
874	RBR-3gbyhk	Treating asthmatic children to prevent asthma exacerbations	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3gbyhk/	E1
875	RBR-5x4dc9	Asthma control evaluation with inhaled corticosteroid spray aided by non valved homemade spacer.	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5x4dc9/	E1
876	RBR-6xts8z	Homeopathy in the discontinuation of inhaled corticosteroid during the treatment of teenagers with perennial asthma	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6xts8z/	E1

Tabelle 4-279: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschluss- grund
Suchstrategie 1: FF/UMEC/VI			
877	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients	E6
878	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	E6
879	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	E6
880	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2
881	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2
882	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E2
883	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	E2
884	2011-001645-33	AC4115408: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E6
885	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	E1
886	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
887	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	E6
888	2012-001870-27	AC4116135: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD	E6
889	2012-004018-33	A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma	E1
890	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD	E6
891	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	E6
892	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	E6
893	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	E6
894	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	E6
895	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E2
896	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
897	2015-001409-15	Study 201012: A Dose-Finding Study of bafenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD	E6
898	2016-000585-36	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
899	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	E1
900	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	E2
Suchstrategie 2: BDP/FF/GB			
901	2005-001099-11	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma, who remain inadequately controlled despite GINA (2004) step 4 therapy	E1
902	2006-000253-21	Reaching asthma control with salmeterol/fluticasone 50 / 250µg bd combination in steroid naive or low dose JCS patients by using the asthma control test (ACT) as measurement	E1
903	2006-000934-11	A multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial for evaluation of safety and efficacy of a specific immunotherapy with an aluminium hydroxide-adsorbed allergoid preparation of house dust mite (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>) in patients with rhinitis/rhinoconjunctivitis and/or allergic asthma bronchiale	E1
904	2006-005557-30	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients	E6
905	2007-001005-16	A 26 week treatment, randomized, multi center, double blind, double dummy, parallel-group study to assess the safety of indacaterol (300 and 600 µg o.d.) in patients with moderate to severe persistent asthma, using salmeterol (50 µg b.i.d.) as an active control	E1
906	2007-002587-99	A 24-week, multicenter, multinational, randomized, double-blind, triple-dummy, 3-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6 (beclomethasone dipropionate 200 mug plus formoterol 6 mug/actuation), 2 puffs b.i.d., versus beclomethasone dipropionate HFA (250 mug/actuation), 4 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 mug plus salmeterol 50 mug/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with severe asthma	E1
907	2007-003787-21	A Pilot, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a 4-Week Treatment Period Followed by a 4-week Observation Period and an Optional 4 Month Observation Period of the Safety and Duration of Efficacy of AGN 201781 in Subjects with Neuropathic Pain	E1

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

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
908	2007-004653-29	A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to explore the effects of 78 weeks omalizumab treatment as add on therapy on airway inflammation and remodeling in patients with moderate to severe IgE-mediated asthma receiving inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists	E1
909	2007-005163-94	A prospective, randomized, verum controlled, open label, parallel group multi-center phase III clinical trial to demonstrate the superiority of 500 or 250 mg Aspirin® i.v. (BAY 81-8781) treatment versus 300 mg Aspirin® N tablets p.o. (BAY e4465A) in patients with Acute Coronary Syndrome, measured by time dependent thromboxane inhibition	E1
910	2007-005615-26	Safety of SCH 527123 in Subjects with Neutrophilic Asthma	E1
911	2008-000401-11	A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 mug/actuation inhalation powder, administered via the NEXT(TM) inhaler, versus CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 mug/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged >= 12 years under treatment with inhaled corticosteroids	E1
912	2008-003740-11	A PHASE 4, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, CONTROLLED CLINICAL STUDY OF FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg pMDI WITH HFA-134A PROPELLANT (CHF1535, FOSTER®) VERSUS FLUTICASONE 250 µg PLUS SALMETEROL 50 µg DPI (SERETIDE® DISKUS®) AS MAINTENANCE TREATMENT IN CONTROLLED ASTHMATIC PATIENTS	E1
913	2008-004119-36	Proof-of-Concept and Dose Range-Finding Study of SCH 527123 in Subjects with Severe Asthma	E1
914	2008-004671-22	A 48-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, 2-arm parallel group study, comparing the efficacy of FOSTER(TM) for maintenance and reliever versus fixed-dose FOSTER(TM) for maintenance + salbutamol as reliever in asthmatics >=18 years of age	E1
915	2008-005707-26	Effect of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP+FF) administered as a fixed pMDI combination on lung impedance and exhaled nitric oxide in comparison with the fixed combination of budesonide and formoterol fumarate (Symbicort Turbohaler®). FLEX study (Foster fixed combination on Lung Impedance and Exhaled nitric oXide)A single-centre, randomized, double blind, double-dummy, two-way cross-over, repeated dose study	E1
916	2008-006927-29	A Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess Pharmacodynamic and Clinical Efficacy of CYT003-QbG10 in Patients with Persistent Allergic Asthma Bronchiale	E1

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
917	2009-010108-27	A Six-week Evaluator-Blind, Randomized, Active-Controlled Evaluation of the Effects of Three Doses of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate (MF/F) Metered Dose Inhaler (MDI), Montelukast, and Beclomethasone Dipropionate (BDP HFA) on the HPA Axis in Asthmatic Children 5 to 11 Years of Age (Protocol No.P05574/PN158)	E1
918	2009-010267-17	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	E6
919	2009-011590-32	A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, 'add-on' study to investigate the efficacy and safety of 24 weeks intravenous treatment with QAX576 in patients (>=18-75 years) with persistent asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta2-agonists	E1
920	2009-012546-23	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 2-ARM PARALLEL GROUP, REFERENCE TREATMENT CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF "FIXED COMBINATION" BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI (CHF 1535 FOSTER®) VERSUS FORMOTEROL IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	E2
921	2009-014410-10	A 12-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of Foster® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 µg plus salmeterol 50 µg/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E6
922	2009-016757-18	A phase III, 12-week, multicentre, multinational, randomised, double-blind, double-dummy, 3 arm-parallel group study to test the efficacy of CHF 1535 50/6 mug (fixed combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) versus a free combination of beclomethasone dipropionate 50 mug plus formoterol fumarate 6 mug and versus a monotherapy of beclomethasone dipropionate 50 mug in partly controlled asthmatic children	E1
923	2010-020602-14	A 12-WEEK, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF CHF 1535 200/6µg (FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE / FORMOTEROL) VERSUS BECLOMETHASONE DIPROPIONATE IN ADULTS ASTHMATIC PATIENTS NOT ADEQUATELY CONTROLLED ON HIGH DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS OR ON MEDIUM DOSE OF INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING beta2 AGONISTS	E1
924	2010-022247-37	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ORBEC® (ORAL BECLOMETHASONE 17,21-DIPROPIONATE) IN CONJUNCTION WITH TEN DAYS OF HIGH-DOSE PREDNISONE THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL GRAFT VS. HOST DISEASE	E1

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
925	2010-023281-47	A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomized, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the efficacy of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) via NEXT DPI® 1 inhalation bid versus same dose of CHF 1535 pMDI and marketed beclomethasone DPI 100 µg 1 inhalation bid on Peak Expiratory Flow in adult asthmatic patients after one month of treatment with marketed fixed dose combination of FOSTER® 1 inhalation bid	E1
926	2011-000428-14	A PHASE IIA, RANDOMISED, SINGLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 6 WAY COMPLETE CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF 4 DOSES OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH PERSISTENT ASTHMA	E1
927	2011-003117-41	A randomized, double-blind, placebo controlled, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous administration of secukinumab (AIN457) in patients with asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists	E1
928	2011-003588-31	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of Glycopyrrolate with fixed combination Beclomethasone Dipropionate plus Formoterol (Foster®) in a metered dose inhaler for the treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
929	2011-004759-37	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP, MULTI-NATIONAL, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE CARDIAC SAFETY OF TWO DOSES OF GLYCOPYRROLATE BROMIDE (25µG AND 50µG BID) DELIVERED VIA HFA PMDI BOTH COMBINED WITH FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI VERSUS FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE COPD	E2
930	2013-000063-91	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus tiotropium bromide and versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI and tiotropium bromide in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E3
931	2013-000263-88	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-response Study Evaluating the Efficacy and Safety of JNJ-54781532 in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	E1
932	2013-003043-36	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 3-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of CHF 5259 (glycopyrrolate) plus Foster® 100/6µg (fixed combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol) in a metered dose inhaler for the treatment of patients with uncontrolled asthma under medium doses of inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists	E1

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

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
933	2013-003757-22	A phase IIa, 28-day treatment, multi-center, randomized, comparator-controlled, observer-blind trial with intra-individual left/right comparison to investigate the anti-psoriatic efficacy and the safety of an LAS41004 formulation in comparison to an active reference in patients with mild to moderate plaque psoriasis	E1
934	2013-005003-14	A randomized, multi-centre, observer-blind, controlled exploratory study to assess efficacy and safety of new topical formulations (MC2-01) in patients with plaque psoriasis	E1
935	2014-001149-25	A 12-Week, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Fluticasone Propionate Multidose Dry Powder Inhaler Compared with Fluticasone/ Salmeterol Multidose Dry Powder Inhaler in Adolescent and Adult Patients with Persistent Asthma Symptomatic Despite Low-dose Inhaled Corticosteroid Therapy	E1
936	2014-001442-16	A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-WAY CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CHF 5259 (GLYCOPYRROLATE BROMIDE) pMDI ON TOP OF QVAR® pMDI FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UNCONTROLLED ASTHMA ON LOW-MEDIUM DOSE OF INHALED CORTICOSTEROIDS	E1
937	2014-001704-22	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus Glycopyrronium bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus indacaterol/glycopyrronium (Ultibro®) via DPI in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E3
938	2015-000717-40	A 52 week, randomized, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 3-arm parallel group trial comparing CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) to CHF 1535 200/6 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) alone or on top of open-label tiotropium 2.5 µg Respimat® in patients with asthma uncontrolled on high doses of inhaled corticosteroids in combination with long-acting β2-agonists	E1
939	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY study	E1

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-280 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-280 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116855 (IMPACT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus FF/VI oder UMEC/VI in Bezug auf Exazerbationen (Jahresrate) nach 52 Behandlungswochen bei Patienten mit COPD</p> <p>Sekundäre Fragestellung Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von FF/UMEC/VI FF/VI oder UMEC/VI nach 52 Behandlungswochen</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus UMEC/VI in Bezug auf Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele Phase III Studie</p> <p>2:2:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • FF/VI 100 mcg/25 mcg QD • UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg QD <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Die Studienmedikation wurde täglich über einen Zeitraum von 52 Wochen eingenommen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 02:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt FEV₁ (Post-Bronchodilatator) wurde unter weitere Endpunkte zur Wirksamkeit ergänzt. • Der Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig vom Grund wurde unter weitere Endpunkte zur Wirksamkeit ergänzt. <p>Amendment 03: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 04: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 05: Vereinfachung der hierarchischen Testprozedur</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung • Patienten in ambulanter Behandlung • Alter ≥ 40 Jahre zu Screening • Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter mit einem negativen Schwangerschaftstest zum Screening und nur wenn, sie zustimmen, während der Studie, eine akzeptable Verhütungsmethode, zu verwenden) • Diagnose einer COPD (Definition gemäß der American Thoracic Society/European Respiratory Society) • Raucher (≥ 10 Packungsjahre zu Screening) oder ehemalige Raucher (Rauchfrei seit mindestens 6 Monate vor Screening und ≥ 10 Packungsjahre zu Screening) • CAT Score ≥ 10 zu Screening • Post-albuterol/salbutamol FEV₁/FVC $< 0,70$ zu Screening • Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening • Post-Bronchodilatator FEV₁ % Sollwert $< 50\%$ und ≥ 1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Bronchodilatator $50\% \leq$ FEV₁ % Sollwert $< 80\%$ und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft/Stillen • Patienten mit derzeitigen Asthma • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Lungenerkrankungen wie aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, schwerwiege Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<p>Lungenhochdruck, interstitielle Lungenerkrankungen oder andere aktive Lungenerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenresektion in den letzten 12 Monaten vor Screening • Risikofaktoren für Pneumonie • Pneumonie und/oder moderate bis schwere COPD Exazerbationen, die mindestens 14 Tage vor Screening und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis von oralen/systemischen Kortikosteroiden (falls zutreffend) nicht abgeklungen ist. Darüber hinaus werden Patienten mit Pneumonie und/oder einer moderaten bis schweren COPD Exazerbation während der Run-in Phase nicht in die Studien eingeschlossen • Andere Infektionen der der Atemwege, die mindestens 7 Tage vor Screening nicht abgeklungen sind • Auffälliges Röntgenbilder der Lunge • Andere Erkrankungen oder Abnormitäten • Instabile Lebererkrankungen • Instabile oder lebensbedrohlichen Herzerkrankung • Anormaler und klinisch signifikante 12-Kanal-EKG-Befund • Kontraindikationen • Krebs • Sauerstofftherapie • Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht in der Lage sind vor der Spirometrie Albuterol/Salbutamol für einen Zeitraum von 4 Stunden abzusetzen. • Pulmonale Rehabilitation (Akute Phase) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Screening. • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahren • Bestehende Risikofaktoren für das Nichteinhalten des Studienprotokolls • Fragwürdige Gültigkeit der schriftlichen Einwilligungserklärung • Beziehungen zu dem Prüfarzt • Analphabetismus • Medikamenteneinnahme vor Screening: Langzeittherapie mit Antibiotika, systemische, orale und parenterale Kortikosteroide (30 Tage vor Screening), jedes andere Prüfpräparat (30 Tage oder 5 Halbwertszeiten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Unterzeichner des Sponsors David A. Lipson, M.D., GlaxoSmithKline</p> <p>Leitender Prüfarzt Für Deutschland: Dr. med. Claus Keller (Frankfurt)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<p>Statistischer Analyseplan Sally M Kilbride</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline Monitoring auch durch: PPD, KCR Ukraine LLC, ACT Consult, Infinity Consulting, CRS RiedispergerKG</p> <p>Studienzentren 971 Zentren in 37 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Neuseeland, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich und Vietnam)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • FF/VI 100 mcg/25 mcg QD • UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg QD <p>Die Studienmedikation wird einmal täglich über einen Zeitraum von 52 Wochen eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte: FF/UMEC/VI vs. FF/VI FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) <p>Sekundäre Endpunkte: FF/UMEC/VI vs. FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des SGRQs an Woche 52 im Vergleich zu Baseline <p>FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation (on-treatment) • Schwere Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) <p>FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl (on-treatment) Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl (on-treatment) <p>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache Häufigkeit schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (tödlich) <p><u>Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> COPD Exazerbationen (Zeit bis zum Ereignis, Jahresraten) TDI Responder (Responderrate), auch für die Eosinophil-Subgruppe PGR (Subject Global Rating of Change in COPD Severity) <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SGRQ Responder (Responderrate), auch für die Eosinophil-Subgruppe CAT Responder (Responderrate), auch für die Eosinophil-Subgruppe <p><u>Unerwünschte Ereignisse (Häufigkeiten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden weitere Endpunkte zu Wirksamkeit und Sicherheit analysiert, die sich auf die ursprünglich im Protokoll definierten Endpunkte bezogen.</p> <p>Weiter wurde ein zusätzlicher Vergleich UMEC/VI vs. FF/VI für alle Endpunkte durchgeführt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird angenommen, dass die Erhöhung der Exazerbationsrate unter FF/VI 12% und unter UMEC/VI 15% im Vergleich zu FF/UMEC/VI, mit einer angenommenen Exazerbationsrate von 0,8, beträgt.</p> <p>Basierend auf dieser Annahme werden 4000 Probanden jeweils in den Behandlungsarmen FF/UMEC/VI und FF/VI und 2000 in den Behandlungsarm UMEC/VI benötigt, um mit einer Power von 90% eine Reduktion der Exazerbationsrate von 15% unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI und von 12% im Vergleich zu UMEC/VI Für die Fallzahlberechnung wird ein Signifikanzniveau von 0,01 verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wird keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels Interactive Voice Response System (IVRS-RAMOS) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:2:1 in die drei Behandlungsarme
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wird zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wird elektronisch erstellt. Die Randomisierung in die Studie erfolgt elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wird nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgt durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele Phase III Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind einmal täglich verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Studienmedikation wurde im ELLIPTA DPI verabreicht. Die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation ist somit identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines GLMs <p>Sekundäre Endpunkte: FF/UMEC/VI vs. FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. Veränderung des SGRQs an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. <p>FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels Cox-Regression schwere Exazerbationen (Jahresrate) Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels Cox-Regression <p>FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines GLMs Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) wurden die folgenden Subgruppen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ($< 0,15 \cdot 10^9/L$; $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$)

		<p>Weiter wurden für diesen Endpunkt folgende Subgruppen deskriptiv dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Rasse • Geographische Region • Exazerbationshistorie • Kardiovaskuläres Risiko <p>Diese Analysen wurden für die ITT - ICS/LABA-Population für die Subgruppen „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“, sowie „Unerwünschte Ereignisse“ für „Alter“ wiederholt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt „Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung mit einem GLM (Poisson) Modell, welches die dieselben Kovariablen wie die primäre Auswertung enthält. • Untersuchung der Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und folgenden Faktoren: Geschlecht, Exazerbationshistorie, Raucherstatus, Region, FEV₁ % Sollwert, jeweils in einem separaten statistischen Modell analog zur primären Auswertung und jeweils zusätzlich mit der Interaktion des Faktors mit der Behandlungsgruppe und Visite • Auswertung analog zur primären Auswertung, unter Einbeziehung auch der moderaten oder schweren COPD Exazerbationen die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind • Jump to Reference (J2R) Auswertung, analog zur primären Auswertung, für moderate oder schwere COPD Exazerbationen die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind, sowie auch für moderate oder schwere COPD Exazerbationen die während und die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind <p>Für die Endpunkte „FEV₁ Talspiegel“ und „SGRQ Score“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jump to Reference (J2R) Auswertung analog zur primären Auswertung dieser Endpunkte <p>Für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung analog zur primären Auswertung dieses Endpunktes, unter Einbeziehung auch der moderaten oder schweren COPD Exazerbationen die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind • Auswertung des Endpunktes in Kombination mit vorzeitigem Studienabbruch
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Randomisierte Patienten: 10.367 (davon 12 Patienten fälschlicherweise)</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=10.355</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=10.347</p> <p>FF/UMEC/VI</p> <p>a) n=4155 b) n=4151 c) n=4145</p> <p>FF/VI</p> <p>a) n=4139 b) n=4134 c) n=4133</p> <p>UMEC/VI</p> <p>a) n=2073 b) n=2070 c) n=2069</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>FF/UMEC/VI</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=4151</p> <p>Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=437</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=162 • Studie geschlossen: n=5 • Lost to follow-up: n=30 • Entscheidung Arzt: n=47 • Entscheidung Patient: n=192 • Unbekannt: n=1 <p>FF/VI</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=4134</p> <p>Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=536</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=180 • Studie geschlossen: n=2 • Lost to follow-up: n=36 • Entscheidung Arzt: n=57 • Entscheidung Patient: n=261 <p>UMEC/VI Randomisierte Patienten: N=2070 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=295 Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=111 • Studie geschlossen: n=4 • Lost to follow-up: n=22 • Entscheidung Arzt: n=28 • Entscheidung Patient: n=130
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 30.06.2014 Abschluss der Studie: 17.07.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie CTT116855 (IMPACT)

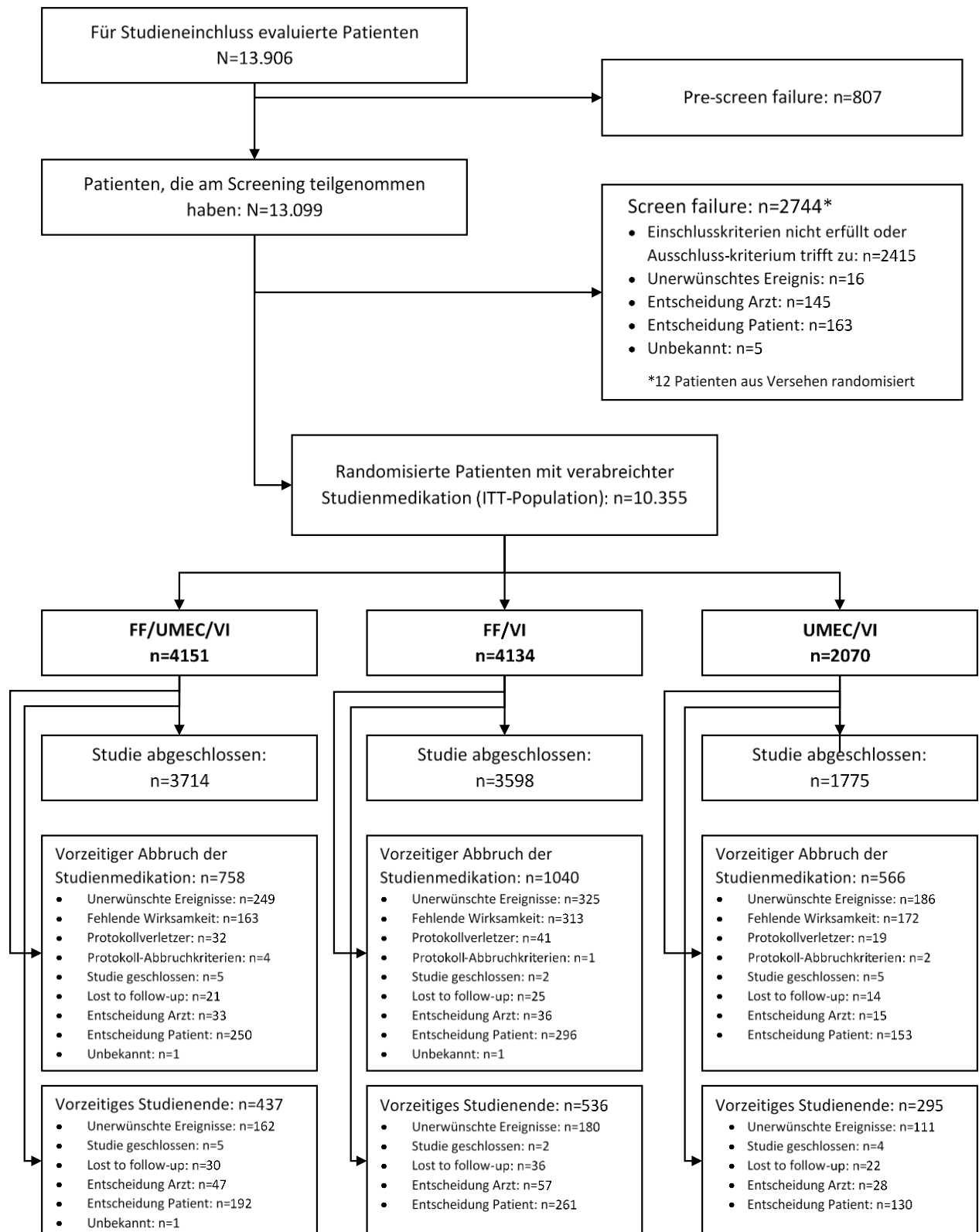


Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200812

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 200812
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus FF/VI + UMEC in Bezug auf die Lungenfunktion nach 24 Behandlungswochen</p> <p>Sekundäre Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus FF/VI + UMEC in Bezug auf Lebensqualität und Dyspnoe nach 24 Behandlungswochen</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus FF/VI + UMEC in Bezug auf die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation nach 24 Behandlungswochen</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele Phase IIIb Studie</p> <p>1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD + Placebo QD • FF/VI 100 mcg/25 mcg QD + UMEC 62,5 mcg QD <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Studienmedikation wurde einmal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen eingenommen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01: Die Anforderung, dass Patienten die Studie beenden müssen, falls sie die Einnahme der Studienmedikation beendet haben, wurde aufgenommen.</p> <p>Amendment 02: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 03: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 04: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung • Patienten in ambulanter Behandlung • Alter ≥ 40 Jahre zu Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 200812
		<ul style="list-style-type: none"> • Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter mit einem negativen Schwangerschaftstest zum Screening und nur wenn, sie zustimmen, während der Studie, eine akzeptable Verhütungsmethode, zu verwenden) • Diagnose einer COPD (Definition gemäß der American Thoracic Society/European Respiratory Society) • Raucher (≥ 10 Packungsjahre zu Screening) oder ehemalige Raucher (Rauchfrei seit mindestens 6 Monate vor Screening und ≥ 10 Packungsjahre zu Screening) • CAT Score ≥ 10 zu Screening • Post-albuterol/salbutamol FEV₁/FVC $< 0,70$ zu Screening • Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening • Post-Bronchodilatator 50% Sollwert $< FEV_1$ und ≥ 1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening <p>ODER</p> <p>Post-Bronchodilatator $50\% \leq FEV_1$ % Sollwert $< 80\%$ und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening</p> <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft/Stillen • Patienten mit derzeitigen Asthma • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Lungenerkrankungen wie aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, schwerwiege Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, interstitielle Lungenerkrankungen oder andere aktive Lungenerkrankungen • Lungenresektion in den letzten 12 Monaten vor Screening • Risikofaktoren für Pneumonie • Pneumonie und/oder moderate bis schwere COPD Exazerbationen, die mindestens 14 Tage vor Screening und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis von oralen/systemischen Kortikosteroiden (falls zutreffend) nicht abgeklungen ist. Darüber hinaus werden Patienten mit Pneumonie und/oder einer moderaten bis schweren COPD Exazerbation während der Run-in Phase nicht in die Studien eingeschlossen • Andere Infektionen der der Atemwege, die mindestens 7 Tage vor Screening nicht abgeklungen sind • Auffälliges Röntgenbilder der Lunge • Andere Erkrankungen oder Abnormitäten • Instabile Lebererkrankungen • Instabile oder lebensbedrohlichen Herzerkrankung • Anormaler und klinisch signifikante 12-Kanal-EKG-Befund • Kontraindikationen • Krebs

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 200812
		<ul style="list-style-type: none"> • Sauerstofftherapie • Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht in der Lage sind vor der Spirometrie Albuterol/Salbutamol für einen Zeitraum von 4 Stunden abzusetzen. • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahren • Bestehende Risikofaktoren für das Nichteinhalten des Studienprotokolls • Fragwürdige Gültigkeit der schriftlichen Einwilligungserklärung • Beziehungen zu dem Prüfarzt • Analphabetismus • Medikamenteneinnahme vor Screening: Langzeittherapie mit Antibiotika, systemische, orale und parenterale Kortikosteroide (30 Tage vor Screening), jedes andere Prüfpräparat (30 Tage oder 5 Halbwertszeiten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Unterzeichner des Sponsors David A. Lipson, M.D., GlaxoSmithKline</p> <p>Leitender Prüfarzt Für Deutschland: Dr. med. Claus Keller (Frankfurt)</p> <p>Statistischer Analyseplan Zhu, Chang-Qing Ramiya, R</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline Monitoring auch durch: Neox s.r.o., S.C. MONITORIS s.r.o., ICON Clinical Research, MatrixPharm, Synergy, Atlant Clinical, Parexel International, KCR Ukraine LLC, Brilliance, Bioscience, Verum Clinical, PPD, Hungarotrial, Randstad Mexico</p> <p>Studienzentren 126 Zentren in 12 Ländern (Japan, Russland, Deutschland, Mexico, Australien, Italien, Rumänien, Argentinien, Spanien, Polen, Frankreich und Südkorea).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD + Placebo QD • FF/VI 100 mcg/25 mcg QD + UMEC 62,5 mcg QD <p>Die Studienmedikation wird täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Primärer Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 200812
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der SGRQ Responder zu Woche 24 • Veränderung des SGRQ an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der TDI Responder zu Woche 24 • TDI zu Woche 24 • Zeit bis zur ersten moderaten oder schwereren Exazerbation <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FVC (Talspiegel) an Woche 4, 12 und 24 im Vergleich zu Baseline <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung wird ein einseitiges Signifikanzniveau von 2,5% und eine SD für den FEV ₁ (Talspiegel) von 22 ml an Woche 24 verwendet. Basierend auf dieser Annahme werden 816 Probanden benötigt um mit einer Power von 90% eine Nicht-Unterlegenheit zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI + UMEC für den FEV ₁ (Talspiegel) nachweisen zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wird keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels Interactive Voice Response System (IVRS-RAMOS) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme. Eine Stratifizierung erfolgt anhand der Inhalation von Langwirksamen Bronchodilatoren (keiner, ein oder zwei pro Tag).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten

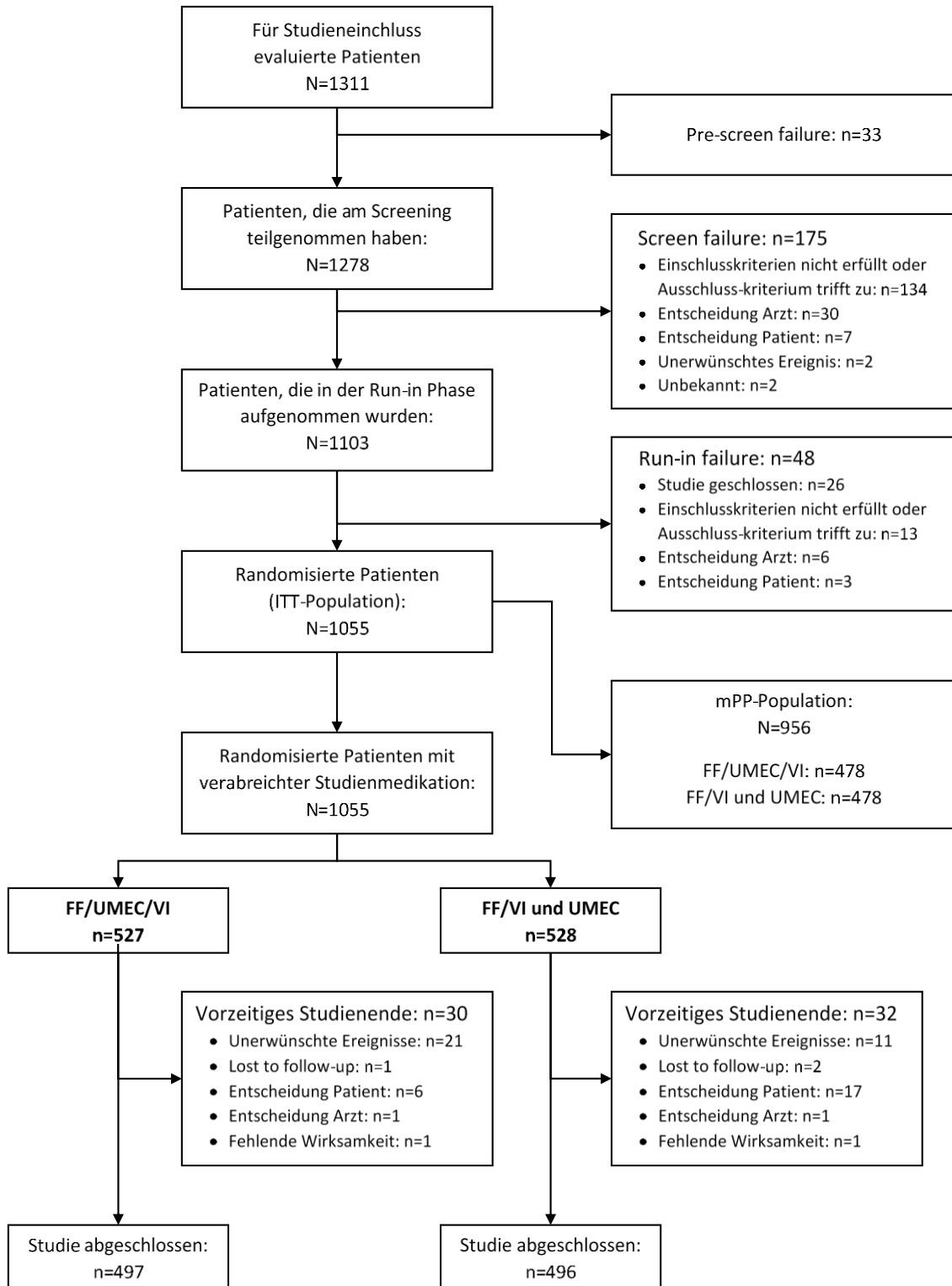
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 200812
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wird zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wird elektronisch erstellt. Die Randomisierung in die Studie erfolgt elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wird nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgt durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele Phase IIIa Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Studienmedikation und Placebo, das nur in einem Behandlungsarm Bestandteil war, wurden in einem identischen Device verabreicht. Die single-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da sich die Anzahl der Devices mit der die Studienmedikation verabreicht wird, unterscheidet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation und Placebo wurden im ELLIPTA DPI verabreicht. Die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation ist somit identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die primäre vergleichende Auswertung erfolgt für die mPP-Population mittels eines MMRM. Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> Anteil der SGRQ Responder an Woche 24 Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels logistischer Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Modells. Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. Anteil der TDI Responder an Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 200812
		<p>Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels logistischer Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Modells.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI an Woche 24 <p>Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation <p>Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines Cox Proportional Hazard Modell.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden keine a-priori geplanten Subgruppenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p>Es wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „FEV₁ Talspiegel“ durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Auswertung des primären Studienendpunktes (FEV₁) für die mPP-Population wurde für die ITT-Population wiederholt • Eine „tipping point“ Auswertung wurde für den primären Endpunkt FEV₁ Talspiegel für die mPP-Population durchgeführt • Untersuchung der Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und der Anzahl der LABAs pro Tag während der Run-in Phase, der geographischen Region und dem Baseline FEV₁, jeweils in einem separaten statistischen Modell analog zur primären Auswertung und jeweils zusätzlich mit der Interaktion des Faktors mit der Behandlungsgruppe und Visite
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Randomisierte Patientenpopulation (ITT): N=1055</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (ITT): N=1055</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in primärer Analyse berücksichtigt): N=956</p> <p>FF/UMEC/VI</p> <p>a) n=527</p> <p>b) n=527</p> <p>c) n=478</p> <p>FF/VI und UMEC</p> <p>a) n=528</p> <p>b) n=528</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 200812
		c) n=478
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>FF/UMEC/VI Randomisierte Patienten: N=527 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=30 Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=21 • Lost to follow-up: n=1 • Entscheidung Patient: n=6 • Entscheidung Arzt: n=1 • Fehlende Wirksamkeit: n=1 <p>FF/VI und UMEC Randomisierte Patienten: N=528 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=32 Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=11 • Lost to follow-up: n=2 • Entscheidung Patient: n=17 • Entscheidung Arzt: n=1 • Fehlende Wirksamkeit: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 29.06.2016 Abschluss der Studie: 23.05.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie 200812



Anhang 4-E2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Das Studiendesign, die Studienmethodik und der Patientenfluss für die Studie CTT116855 (IMPACT) wurde bereits in Anhang 4-E1 gemäß CONSORT dargestellt.

Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116853 (FULFIL)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus Budesonid/Formoterol in Bezug auf die Lungenfunktion und Lebensqualität nach 24 Behandlungswochen</p> <p>Sekundäre Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus Budesonid/Formoterol in Bezug auf Exazerbationen (Jahresrate)</p> <p>Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von FF/UMEC/VI versus Budesonid/Formoterol nach 24 und 52 Behandlungswochen</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, doppel-dummy, parallele Phase IIIa Studie</p> <p>1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • Budesonid/Formoterol 400 mcg/12 mcg BID <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Studienmedikation wurde täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen (mit einer Verlängerung bis 52 Wochen für eine Subpopulation der Patienten) eingenommen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 vom 03. Dezember 2014 (nur China): Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 02 vom 16. April 2015 (nur China): Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 03 vom 04. März 2016 (nur China): Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 04 vom 04. März 2016: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p>
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung • Patienten in ambulanter Behandlung • Alter ≥ 40 Jahre zu Screening • Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter mit einem negativen Schwangerschaftstest zum Screening und nur wenn, sie zustimmen, während der Studie, eine akzeptable Verhütungsmethode, zu verwenden) • Diagnose einer COPD (Definition gemäß der American Thoracic Society/European Respiratory Society) • Raucher (≥ 10 Packungsjahre zu Screening) oder ehemalige Raucher (Rauchfrei seit mindestens 6 Monate vor Screening und ≥ 10 Packungsjahre zu Screening) • CAT Score ≥ 10 zu Screening • Post-Bronchodilatator FEV₁ % Sollwert $< 50\%$ ODER Post-Bronchodilatator FEV₁ % Sollwert $< 80\%$ und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten • Post-albuterol/salbutamol FEV₁/FVC $< 0,70$ zu Screening • Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft/Stillen • Patienten mit derzeitigen Asthma • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Lungenerkrankungen wie aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, schwerwiege Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, interstitielle Lungenerkrankungen oder andere aktive Lungenerkrankungen • Lungenresektion in den letzten 12 Monaten vor Screening • Risikofaktoren für Pneumonie • Pneumonie und/oder moderate bis schwere COPD Exazerbationen, die mindestens 14 Tage vor Screening und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis von oralen/systemischen Kortikosteroiden (falls zutreffend) nicht abgeklungen ist. Darüber hinaus werden Patienten mit Pneumonie und/oder einer moderaten bis schweren COPD Exazerbation während der Run-in Phase nicht in die Studien eingeschlossen • Andere Infektionen der der Atemwege, die mindestens 7 Tage vor Screening nicht abgeklungen sind • Auffälliges Röntgenbilder der Lunge • Andere Erkrankungen oder Abnormitäten • Instabile Lebererkrankungen • Instabile oder lebensbedrohlichen Herzerkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		<ul style="list-style-type: none"> • Anormaler und klinisch signifikante 12-Kanal-EKG-Befund • Kontraindikationen • Krebs • Sauerstofftherapie • Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht in der Lage sind vor der Spirometrie Albuterol/Salbutamol für einen Zeitraum von 4 Stunden abzusetzen. • Pulmonale Rehabilitation (Akute Phase) • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahren • Bestehende Risikofaktoren für das Nichteinhalten des Studienprotokolls • Fragwürdige Gültigkeit der schriftlichen Einwilligungserklärung • Beziehungen zu dem Prüfarzt • Analphabetismus • Medikamenteneinnahme vor Screening: Langzeittherapie mit Antibiotika, systemische, orale und parenterale Kortikosteroide (30 Tage vor Screening), jedes andere Prüfpräparat (30 Tage oder 5 Halbwertszeiten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Unterzeichner des Sponsors David A. Lipson, M.D., GlaxoSmithKline</p> <p>Leitender Prüfarzt Für Deutschland: Dr. Andrea Ludwig-Sengpiel (Lübeck)</p> <p>Statistischer Analyseplan Brooks, Jean (Statistics and Programming (Clinical Statistics)) Zhu, Chang-Qing (Principal Statistician, Statistics and Programming (Clinical Statistics))</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline Monitoring auch durch: Neox s.r.o., S.C. MONITORIS s.r.o., ICON Clinical Research, MatrixPharm, Synergy, Atlant Clinical, Parexel International, KCR Ukraine LLC, Brillance, Bioscience, Verum Clinical, PPD, Hungarotrial, Randstad Mexico</p> <p>Studienzentren 162 Zentren in 15 Ländern (Russland, Ukraine, Mexiko, Deutschland, Griechenland, Tschechien, Rumänien, Bulgarien, China, Estland, Ungarn, Italien, Polen, Korea, Slowakei).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • Budesonid/Formoterol 400 mcg/12 mcg BID

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		Die Studienmedikation wird täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen (mit einer Verlängerung bis 52 Wochen für eine Subpopulation der Patienten) eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate und/oder schwere Exazerbation (Jahresrate) (on-treatment) • Bewertung der respiratorischen Symptome unter Verwendung des E-RS: COPD (früher: „EXACT-RS“) • TDI an Woche 24 • Fragen zu täglichen Aktivitäten <p>Endpunkte, die die primären Endpunkte unterstützen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Veränderung ≥ 100 ml in FEV₁ (Talspiegel) im Vergleich zu Baseline • Anteil der SGRQ Responder anhand der Veränderung des SGRQ im Vergleich zu Baseline <p>Endpunkte, die die sekundären Endpunkte unterstützen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis der Responder von E-RS, E-RS Subskalen Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, und Brustsymptome anhand der Veränderungen zu Baseline des jeweiligen Skalenwert • Verhältnis der Responder anhand des TDI <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FVC (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zur ersten leichten, moderaten oder schweren Exazerbation • Veränderung des CAT und Verhältnis der Responder anhand des CAT (beides im Vergleich zu Baseline) • Einsatz von Notfallmedikation • Patienteneinschätzung Aktivitätseinschränkung / Veränderung der Aktivitätseinschränkung (Subject Global

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		<p>Rating of Activity Limitation / Change in Activity Limitation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung COPD-Schweregrad / Veränderung des COPD-Schweregrades (Subject Global Rating of COPD Severity / Change in COPD) <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L • Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Gesamt und COPD bezogen) <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs (Inzidenz) • Pneumonie und unterstützende Röntgenaufnahmen (Inzidenz) • CV Ereignisse (einschließlich supraventrikuläre Arrhythmie und nicht tödliche Myokardinfarkt) (Inzidenz)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgt keine Änderung der bestehenden Zielkriterien. Nach Studienbeginn wurden noch weitere Auswertungen für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonien ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird angenommen, dass der mittlere Behandlungsunterschied zwischen einer ICS/LABA/LAMA Kombination und einer ICS/LABA Kombination für den SGRQ zwischen 2 bis 3 Einheiten liegt. Basierend auf dieser Annahme werden 688 Probanden pro Behandlungsarm benötigt um mit einer Power von 90% eine Differenz von 2,5 Einheiten (SD von 12 Einheiten) zwischen FF/UMEC/VI und Budesonid/Formoterol für SGRQ nachweisen zu können.</p> <p>Darüber hinaus ist die Studie darauf gepowert (>90%) einen Unterschied von 80 ml (SD von 240 ml) zwischen FF/UMEC/VI und Budesonid/Formoterol für den FEV₁ (Talspiegel) nachzuweisen.</p> <p>Für die Fallzahlberechnung wird ein Signifikanzniveau von 0,01 verwendet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wird keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels Interactive Voice Response System (IVRS-RAMOS) in die Studie randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wird zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wird elektronisch erstellt. Die Randomisierung in die Studie erfolgt elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wird nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgt durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, doppel-dummy, parallele Phase IIIa Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind 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 ist bzw. die Studienmedikation unterschiedlich oft inhaliert werden muss.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen den Interventionen siehe Paragraph 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate und/oder schwere Exazerbation (Jahresrate) (on-treatment)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		<p>Auswertung: Jahresrate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der respiratorischen Symptome unter Verwendung des E-RS: COPD (früher: „EXACT-RS“) <p>Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines MMRM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI an Woche 24 <p>Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines MMRM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragen zu täglichen Aktivitäten <p>Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels logistischen Regressionsmodell</p> <p><u>Multiples Testen</u> Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurde für den primären Endpunkt ein einseitiger Test nach Hochberg durchgeführt. Um die Vielzahl der Vergleiche von primären und sekundären Endpunktpunkten berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich ein hierarchisches Testverfahren herangezogen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Sensitivitätsanalyse (ITT-Population) durchgeführt, mit on- und off-treatment Daten von Patienten, die die Studienmedikation endgültig absetzten aber weiterhin in der Studie blieben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Randomisierte Patientenpopulation (ITT): N=1811</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation(ITT): N=1810</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in ITT Analyse berücksichtigt): N=1617</p> <p>FF/UMEC/VI</p> <p>a) n=911</p> <p>b) n=911</p> <p>c) n=895/887 (für die ko-primären Endpunkte)</p> <p>Budesonid/Formoterol</p> <p>a) n=900</p> <p>b) n=899</p> <p>c) n=874/866 (für die ko-primären Endpunkte)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>FF/UMEC/VI</p> <p>Randomisierte Patienten: N=911</p> <p>Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=45</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=16 • Entscheidung Arzt: n=4 • Entscheidung Patient: n=25

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		<p>Budesonid/Formoterol</p> <p>Randomisierte Patienten: N=900</p> <p>Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=57</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=19 • Lost to follow-up: n=1 • Entscheidung Arzt: 4 • Entscheidung Patient: n=33 • Fälschliche Randomisierung n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer:</p> <p>Initiierung der Studie: 23.01.2015</p> <p>Abschluss der Studie: 07.04.2016</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie CTT116853 (FULFIL)

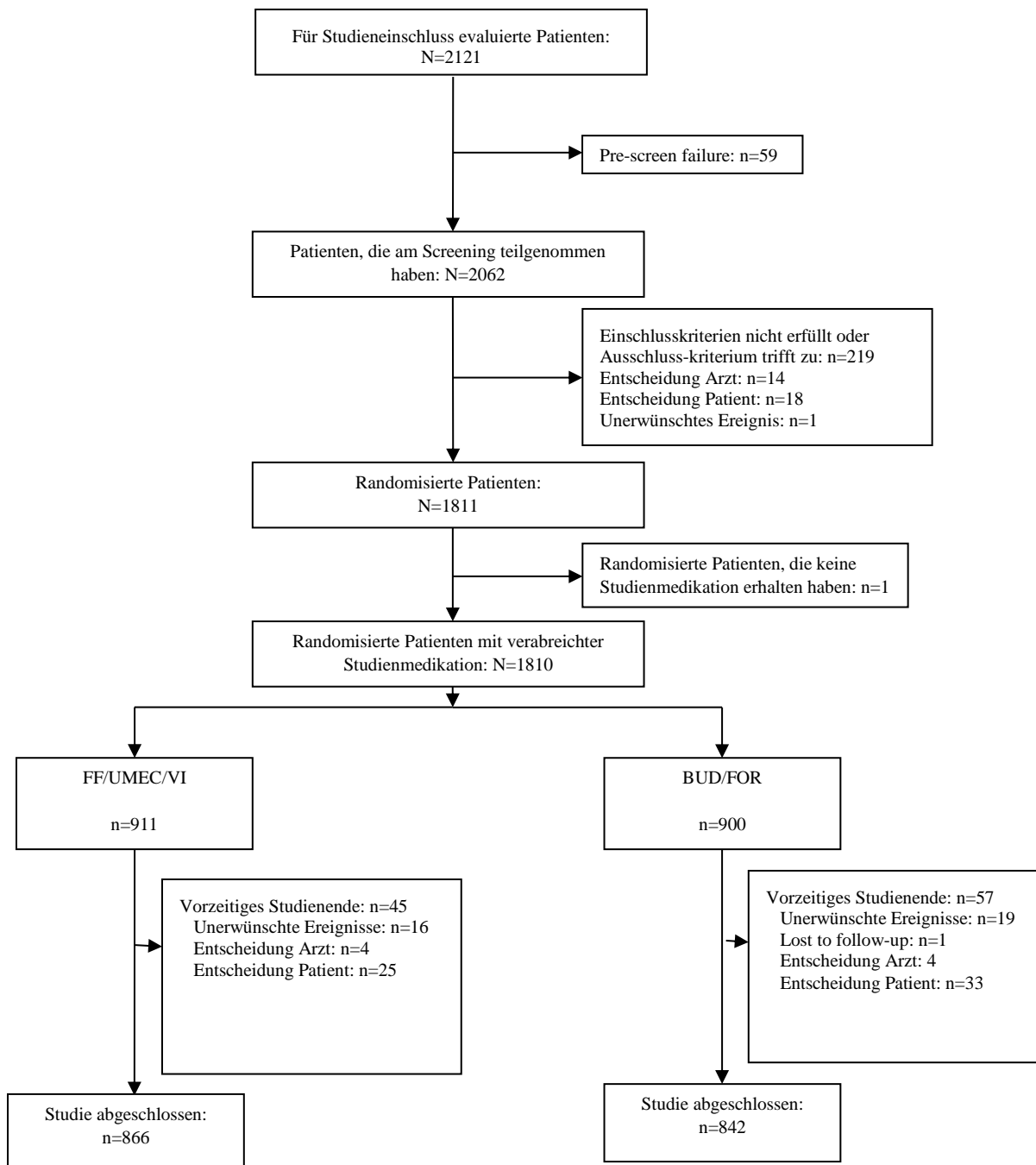


Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Singh 2016 (TRILOGY)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von Beclometason / Formoterol / Glycopyrroniumbromid (BDP/FF/GB) versus Beclometason / Formoterol (BDP/FF) bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit schwerer oder sehr schwerer Atemnot, sowie mit Symptomen und Krankengeschichte einer Exazerbation.</p> <p>Sekundäre Fragestellung Vergleich der Sicherheit von BDP/FF/GB versus BDP/FF bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit schwerer oder sehr schwerer Atemnot, sowie mit Symptomen und Krankengeschichte einer Exazerbation.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele Phase III Studie</p> <p>1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BDP/FF • BDP/FF/GB <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Studienmedikation wurde zweimal täglich über einen Zeitraum von 52 Wochen eingenommen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es sind keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 40 Jahre • Diagnose einer COPD, mit einem Post-Bronchodilatator FEV₁ von 50% und einem FEV₁/FVC Verhältnis von 0,7 • Mindestens eine moderate bis schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten • Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (als freie oder feste Kombination), oder eines inhalativen Kortikosteroids kombiniert mit einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten, oder einen langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination mit einem langwirksamen Muskarinantagonisten (als freie oder feste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
		<p>Kombination), oder eines langwirksamen Muskarinantagonisten als Monotherapie für mindestens 2 Monate vor dem Screening (Patienten die eine Dreifach-Therapie mit einem inhalativen Kortikosteroid, einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinantagonisten erhalten hatten waren nicht zur Teilnahme berechtigt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten mussten Symptome zeigen um in die Studie eingeschlossen werden zu können, klassifiziert anhand des CAT Total Score ≥ 10 und einem BDI Focal Score ≤ 10 zum Zeitpunkt des Screenings, wobei das BDI-Kriterium bei der Randomisierungsvisite bestätigt werden musste <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Asthma Diagnose, oder eine Krankengeschichte einer allergischen Rhinitis oder einer Atopie • Eine COPD Exazerbation in den letzten 4 Wochen vor dem Screening, oder während der Run-in Phase • Klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankungen oder auffällige Laborwerte • Instabile gleichzeitig auftretende Erkrankungen die die Wirksamkeit und Sicherheit beeinträchtigt haben könnten (beurteilt durch den Prüfarzt)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Unterzeichner des Sponsors Unbekannt</p> <p>Leitender Prüfarzt Dave Singh, MD, University Hospital of South Manchester, MANCHESTER M23 9 QZ, UK</p> <p>Statistischer Analyseplan Unbekannt</p> <p>Studienmanagement und Monitoring Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p> <p>Studienzentren 159 Zentren in 14 Ländern: darunter Argentinien, Mexiko, Rumänien, Russland, Ukraine, Polen, Slowakei, Großbritannien, Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn und Italien</p>
5	Interventionen	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS/LABA 100 mcg/ 6 mcg • BDP/FF/GB 100 mcg/ 6 mcg/ 12,5 mcg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienmedikation wird zweimal täglich über einen Zeitraum von 52 Wochen eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Es wurden drei ko-primäre Endpunkte definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FEV₁ vor Dosisverabreichung (morgens) ausgewertet in Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des FEV₁ 2 Stunden nach Verabreichung der Dosis, ausgewertet in Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Auswertung des TDI Focal Score in Woche 26 <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ vor Dosisverabreichung an allen anderen Visiten und als Durchschnitt über die gesamte Behandlungsdauer • FEV₁ Response in Woche 26 und 52 (Veränderung in FEV₁ ≥ 100 ml im Vergleich zu Baseline) • Veränderung des FEV₁ 2 Stunden nach Dosisverabreichung an allen anderen Visiten • TDI Focal Score an allen anderen Klinikvisiten und TDI Responder in Woche 26 und 52 (ein Focal Score von eins oder höher wurde als die minimale klinisch relevante Differenz erachtet) • SGRQ Total Score an allen Visiten • SGRQ Responder in Woche 26 und 52 (eine Reduktion des Total Score im Vergleich zu Baseline von ≥ 4 wurde als minimale klinisch relevante Differenz erachtet) • Prozentsatz der Tage ohne die Anwendung von Notfallmedikation und die durchschnittliche Anzahl von Sprühstößen pro Tag • Häufigkeit von moderate bis schwere COPD Exazerbationen während der Behandlungsdauer von 52 Wochen • Zeit bis zur ersten moderaten bis schweren COPD Exazerbation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es sind keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Berechnung der Fallzahl wurde geschätzt, dass 1304 randomisierte Patienten (652 in jedem Studienarm) nötig sein würden um eine Gesamtzahl von 1088 auswertbaren Patienten (544 Patienten pro Studienarm) in Woche 26 zu erhalten, unter Berücksichtigung einer Rate von 16,5% von nicht-bewertbaren Patienten zu diesem Zeitpunkt. Unter Anwendung eines zweiseitigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
		Signifikanzniveaus von 0,05, und einer angenommenen Standardabweichung von 250 ml konnte diese Stichprobe mit einer Power von 97,7% eine durchschnittliche Veränderung von 60 ml im FEV ₁ vor Dosisverabreichung und mit einer Power von 99,6% eine durchschnittliche Veränderung von 70 ml im FEV ₁ 2 Stunden nach Dosisverabreichung, sowie unter der Annahme einer Standardabweichung von 3,2 mit einer Power von 87,1% eine durchschnittliche Veränderung von 0,6 Einheiten des TDI Focal Score entdecken. Eine Gesamtpower der Studie von 85% für die primären Wirksamkeitsanalysen wurde daher sichergestellt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte mittels eines „Interactive Response Technology“ (ITR) Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme stratifiziert nach Land und Schwere der Atemnot. Kategorien waren hierbei <30% und 30% bis <50% des vorhergesagten FEV ₁ Wertes nach Gabe eines Bronchodilatators.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten erfolgte mittels eines „Interactive Response Technology“ (ITR) Systems, ein telefonbasiertes System, das von dem Prüfarzt zu diesem Zweck kontaktiert wurde. Die Randomisierungsliste wurde vom Anbieter des ITR Systems generiert. Die Studienmedikation wurde in identischen Inhalatoren bereitgestellt und Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, sowie das Personal des Sponsors waren während der Studiendauer verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch ein ITR System das durch den Prüfarzt zum Zweck der Randomisierung kontaktiert wurde. Die Randomisierungsliste wurde vom Anbieter des ITR Systems erstellt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie war eine multizentrische, randomisierte, parallele, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie. Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren während der gesamten Studiendauer verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde mit identischen Inhalatoren verabreicht.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Die drei ko-primären Endpunkte wurden alle mit einem Linear-Mixed Modell für wiederholte Messungen (linear mixed model for repeated measures MMRM) ausgewertet. Für die Analyse von aus der Studie ausgeschiedenen Patienten wurden deren Daten bis zum Ausschluss eingeschlossen. Das Modell beinhaltete Behandlung, Visite, Interaktion von Behandlung und Visite, Land, Anzahl der COPD Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, Schweregrad der Atemnot und Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings als Fixed Effects, und Interaktion von Baselinewerten und Visite als Kovariaten.</p> <p>Die primären Endpunkte wurden nach einer vorgegebenen hierarchischen Ordnung getestet um mit dem Problem des multiplen Testens umzugehen: 1.) FEV₁ vor Dosisverabreichung, 2.) FEV₁ 2 Stunden nach Dosisverabreichung und 3.) TDI Focal Score. Konfirmatorische Tests wurden nur durchgeführt, wenn in der vorhergehenden Teststufe BDP/FF/GB dem Vergleichsarm BDP/FF überlegen war.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ vor Dosisverabreichung an allen anderen Krankenhausvisiten und als Durchschnitt über die gesamte Behandlungsdauer • Veränderung des FEV₁ 2 Stunden nach Dosisverabreichung an allen anderen Klinikvisiten • TDI Focal Score an allen anderen Klinikvisiten • SGRQ Total Score an allen Klinikvisiten • Prozentsatz der Tage ohne die Anwendung von Notfallmedikation und die durchschnittliche Anzahl von Sprühstößen pro Tag <p>Diese sekundären Endpunkte wurden ebenfalls mit einem MMRM ausgewertet bewertet. Für die Analyse von aus der Studie ausgeschiedenen Patienten wurden deren Daten bis zum Ausschluss eingeschlossen. In das Modell wurden die Behandlung, die Visite, Interaktion von Behandlung und Visite, Land, Anzahl der COPD Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, Schweregrad der Atemnot und Raucherstatus beim Screening als Fixed Effects, und Interaktion von Baselinewerten und Visite als Kovariablen aufgenommen.</p> <p>Folgende Responderanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ Response in Woche 26 und 52 (Veränderung in FEV₁ ≥100 ml im Vergleich zu Baseline) • TDI Responder in Woche 26 und 52 (ein Focal Score von eins oder höher wurde als die minimale klinisch relevante Differenz erachtet)

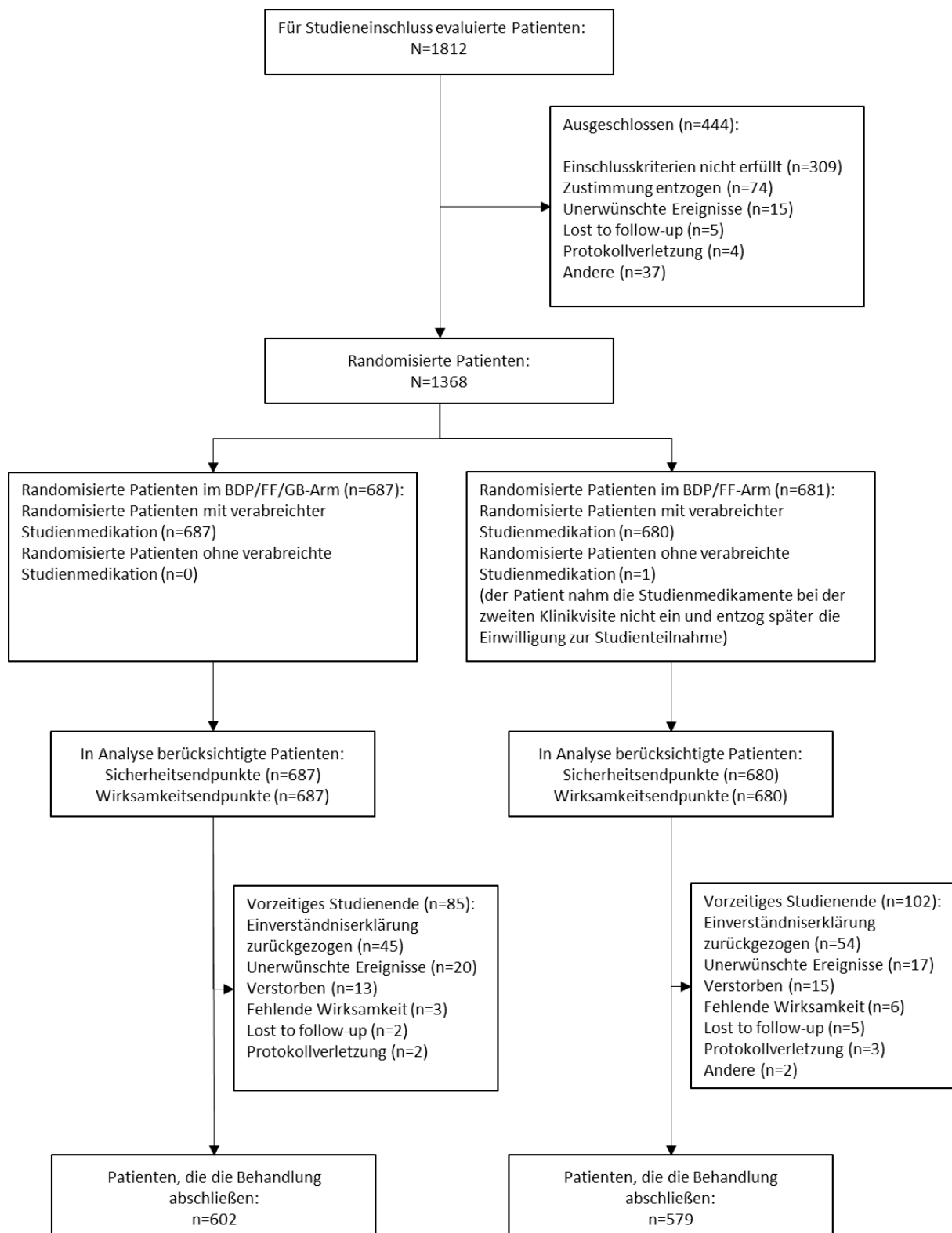
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
		<p>• SGRQ Responder in Woche 26 und 52 (eine Reduktion des Total Score im Vergleich zu Baseline von ≥ 4 wurde als minimale klinisch relevante Differenz erachtet)</p> <p>Die Responder-Analysen wurden mit einem logistischen Modell ausgewertet. In diesem Modell wurden Behandlung, Land, Anzahl der COPD Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, Schweregrad der Atemnot und Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings und die Baselinewerte (wo vorhanden) als Fixed Effects eingeschlossen.</p> <p>Analyse von Exazerbationen</p> <p>• Moderate bis schwere COPD Exazerbationshäufigkeit während der Behandlungsdauer von 52 Wochen</p> <p>Diese Auswertung erfolgte mittels eines negativen binominalen Modells. In diesem Modell wurden Behandlung, Land, Anzahl der COPD Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, Schweregrad der Atemnot und Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, die Baselinewerte (wo vorhanden) und log-Zeit auf der Studie als Fixed Effects eingeschlossen.</p> <p>• Zeit bis zur ersten moderaten bis schweren COPD Exazerbation</p> <p>Diese Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression. In diesem Modell wurden Behandlung, Land, Anzahl der COPD Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, Schweregrad der Atemnot und Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings und die Baselinewerte (wo vorhanden) als Fixed Effects eingeschlossen.</p> <p>Bei der Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.</p> <p>Die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte erfolgte in der „Intention to treat“ (ITT) Population, klassifiziert als alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und in mindestens einer Effektivitätsauswirkung nach Baseline eingeschlossen wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Prä-spezifizierte Subgruppenanalysen der ko-primären Endpunkte wurden durchgeführt gemäß des Schweregrads der Atemnot, Raucherstatus, Geschlecht, Reversibilität zu Salbutamol, COPD Phänotyp (chronische Bronchitis, Emphysem, oder gemischt), Eosinophilenspiegel im Blut zum Zeitpunkt des Screenings und Alter. Des Weiteren wurde TDI nach dem Auftreten von kardiovaskulären Komorbiditäten analysiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
		Weitere Post-hoc Subgruppenanalysen wurden für die Rate der moderaten bis schweren Exazerbationen durchgeführt. Die Gruppierung erfolgte gemäß der Anzahl der Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisierte Patientenpopulation: N=1368 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=1367 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=1367 BDP/FF/GB a) n=687 b) n=687 c) n=687 BDP/FF a) n=681 b) n=680 c) n=680
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	BDP/FF/GB Randomisierte Patienten: N=687 Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=85 Ursachen für die Beendigung der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Einverständniserklärung zurückgezogen: n=45 • Unerwünschte Ereignisse: n=20 • Verstorben: n=13 • Fehlende Wirksamkeit: n=3 • Lost to follow-up: n=2 • Protokollverletzung: n=2 BDP/FF Randomisierte Patienten: N=681 Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=102 Ursachen für die Beendigung der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Einverständniserklärung zurückgezogen: n=54 • Unerwünschte Ereignisse: n=17 • Verstorben: n=16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Singh 2016 (TRILOGY)
		<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Wirksamkeit: n=6 • Lost to follow-up: n=5 • Protokollverletzung: n=3 • Andere: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 21.03.2014 Abschluss der Studie: 14.01.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie Singh 2016 (TRILOGY)



Anhang 4-E3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-E4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Anhang 4-F1: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT

Tabelle 4-284 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116855 (IMPACT)

Im Folgenden werden die Verzerrungsaspekte der CTT116855 (IMPACT) auf Studienebene, sowie, bezogen auf die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation ITT-ICS+LABA, auf Endpunktebene eingeschätzt.

Studie: CTT116855 (IMPACT)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : A phase III, 52 week, randomised, 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	A
Statistische Auswertungen: M4A_CTT116855_!Zusatzanalyse_Dossier.pdf in Modul5 übermittelt	B

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:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische Phase III Studie.

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 der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS/LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität, Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache, in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Anteil)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Anteil) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Jahresrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: TDI Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 1003 von maximal 1220 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 434 von maximal 576 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten entspricht 82,2% (FF/UMEC/VI) bzw. 75,3% (UMEC/VI) (B).

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:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 1003 von maximal 1220 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 434 von maximal 576 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten entspricht 82,2% (FF/UMEC/VI) bzw. 75,3% (UMEC/VI) (B).

Endpunkt: SGRQ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: CAT Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes CAT Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 1067 von maximal 1220 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 460 von maximal 576 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten entspricht 87,5% (FF/UMEC/VI) bzw. 79,9% (UMEC/VI) (B).

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:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 1067 von maximal 1220 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 460 von maximal 576 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten entspricht 87,5% (FF/UMEC/VI) bzw. 79,9% (UMEC/VI) (B).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Tabelle 4-285 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200812

Im Folgenden werden die Verzerrungsaspekte der 200812 auf Studienebene, sowie, bezogen auf die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation ITT-ICS+LABA, auf Endpunktebene eingeschätzt.

Studie: 200812

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : A Phase IIIB, 24-week randomized, 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)	A
Statistische Auswertungen: M4A_200812_!Zusatzanalyse_Dossier.pdf in Modul5 übermittelt	B

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:

Bei der Studie 200812 handelte es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische Phase III Studie.

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 200812 handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 200812 handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studiauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS/LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 200812 handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Anteil)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Anteil) in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Jahresrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: TDI Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: SGRQ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ Responder in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie 200812 ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Anhang 4-F2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-286 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie: CTT116855 (IMPACT)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : A phase III, 52 week, randomised, 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	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:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische Phase III Studie.

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppel-blinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 1959 von 2029 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 930 von 1015 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten beträgt 96,6% (FF/UMEC/VI) bzw. 91,6% (UMEC/VI).

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:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 1959 von 2029 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 930 von 1015 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten beträgt 96,6% (FF/UMEC/VI) bzw. 91,6% (UMEC/VI).

Endpunkt: TDI Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 3987 von 4151 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 1931 von 2070 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten beträgt 96,1% (FF/UMEC/VI) bzw. 93,3% (UMEC/VI)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 3987 von 4151 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 1931 von 2070 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten beträgt 96,1% (FF/UMEC/VI) bzw. 93,3% (UMEC/VI).

Endpunkt: SGRQ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 4017 von 4151 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 1950 von 2070 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten war beträgt 96,8% (FF/UMEC/VI) bzw. 94,2% (UMEC/VI).

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:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 4017 von 4151 Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 1950 von 2070 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten beträgt 96,8% (FF/UMEC/VI) bzw. 94,2% (UMEC/VI).

Endpunkt: FEV₁ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Tabelle 4-287 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie: CTT116853 (FULFIL)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase III, 24 week, randomised, 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	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:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, doppel-dummy, parallele multizentrische Phase III Studie.

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, doppel-dummy, parallele multizentrische Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, doppel-dummy, parallele multizentrische Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, doppel-dummy, parallele multizentrische Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 883 von 911 Patienten im Behandlungsarm BUD/FOR 862 von 899 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

Endpunkt: TDI Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 887 von 911 Patienten im Behandlungsarm BUD/FOR 866 von 899 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

Endpunkt: SGRQ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ Responder in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 895 von 911 Patienten im Behandlungsarm BUD/FOR 874 von 899 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

Endpunkt: FEV₁ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Singh 2016 (TRILOGY) Studie

Studie: Singh 2016, Singh 2016 (TRILOGY)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Singh, D., A. Papi, M. Corradi, I. Pavlišová, I. Montagna, C. Francisco et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (Singh 2016 (TRILOGY)): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> (2016); Vol. 388: 963-973.	A
EU Clinical Trials Register: A 52-week, double-blind, randomized, multinational, multicentre, 2-arm parallel-group, active-controlled clinical trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI in patients with chronic obstructive pulmonary https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001057-27/results	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Details zur Erzeugung der Zuteilungssequenz wurden nicht berichtet. Da aber ein zentrales, automatisiertes Zuteilungssystem eines externen Anbieters genutzt wurde (IRT) ist davon auszugehen, dass die üblicherweise geforderten Qualitätsstandards beachtet wurden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es wurde ein zentralisiertes und automatisiertes Zuteilungssystem eines externen Anbieters (interactive response technology, IRT) genutzt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

 TRILOGY ist eine doppel-blinde Studie. Die Prüfarzte, medizinisches Personal und die Patienten waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Die Medikamenteneinnahme in den beiden Behandlungsarmen erfolgte mittels identischer Inhalatoren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Ärzte waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der TRILOGY Studie folgte dem intention to treat (ITT) Prinzip. Von den 1368 insgesamt randomisierten Patienten wurde ein Patient im BDP/FF Arm aus der ITT-Population aufgrund fehlender initialer Medikamenteneinnahme und nachfolgender Aufhebung der Patienteneinwilligung ausgeschlossen. Die Auswertung der primären Endpunkte erfolgte somit auf Basis von 1367/1368 = 99.9% der randomisierten Population.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Singh 2016 (TRILOGY) Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie mit zwei parallelen Studienarmen. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren grundsätzlich verblindet. Es ist davon auszugehen, dass die Verblindung erst nach Bekanntwerden des Todes eines Patienten aufgehoben wurde. .

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die sicherheitsrelevanten Ergebnisse entsprach auch der ITT-Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es wurden sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Personen, die an der Auswertung beteiligt waren, verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde ein prä-spezifiziertes lineares gemischtes Modell (MMRM) verwendet.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Responsekriterium wurde vorab definiert als eine Veränderung des TDI-focal scores von ≥ 1 im Vergleich zu Baseline. Für die Auswertung der Responder-Analysen wurde ein prä-spezifiziertes logistisches Modell verwendet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde ein prä-spezifiziertes lineares gemischtes Modell (MMRM) verwendet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Responsekriterium wurde vorab definiert als eine Reduktion des SGRQ total scores um ≥ 4 im Vergleich zu Baseline. Für die Auswertung der Responder-Analysen wurde ein prä-spezifiziertes logistisches Modell verwendet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Auswertung von sicherheitsrelevanten Ergebnissen entsprach auch der ITT-Population**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Auswertung von sicherheitsrelevanten Ergebnissen entsprach auch der ITT-Population

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die sicherheitsrelevanten Ergebnisse entsprach auch der ITT-Population**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Singh 2016 (TRILOGY) ist eine doppel-blinde, klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und Patienten verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die vergleichende Auswertung erfolgte für den Studienzeitraum mittels eines gemischten linearen Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen (MMRM). Die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) basierte auf der ITT-Population von 1367 Patienten (99,9% der randomisierten Patienten). Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: FEV₁ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Responsekriterium wurde vorab definiert als eine Veränderung von ≥ 100 ml im Vergleich zu Baseline. Für die Auswertung der Responder-Analysen wurde ein prä-spezifiziertes logistisches Modell verwendet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde prä-spezifiziert und verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Anhang 4-F3: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-F4: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – weitere Untersuchungen

Nicht zutreffend

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu 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:
