

Studienbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V
(für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-
therapeutisch vergleichbare Arzneimittel)**

Wirkstoff: Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	7
Hintergrund.....	10
1 Fragestellung.....	11
2 Studienbewertung.....	12
2.1 Identifizierung der relevanten Studien.....	12
2.1.1 Liste der verwendeten Quellen	13
2.2 Studiencharakteristika	13
2.2.1 SLS Asthma	13
2.2.2 Studie 201378	19
2.2.3 Studie Fregate.....	24
2.2.4 Studie HZA113091	28
2.3 Endpunkte.....	33
2.3.1 In der Bewertung berücksichtigte Endpunkte	33
2.3.2 Charakterisierung der Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz.....	34
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	45
2.5 Ergebnisse.....	50
2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	50
2.5.2 Mortalität.....	65
2.5.3 Morbidität.....	65
2.5.4 Lebensqualität	75
2.5.5 Sicherheit	77
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	84
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fluticasonfuroat/Vilanterol	84
3.2 Design und Methodik der Studien	84
3.2.1 SLS Asthma	84
3.2.2 Studie 201378	86
3.2.3 Studie Fregate.....	87
3.2.4 Studie HZA113091	88
3.3 Mortalität	89
3.4 Morbidität	89
3.4.1 SLS Asthma	89
3.4.2 Studie 201378	91
3.4.3 Studie Fregate.....	91
3.4.4 Studie HZA113091	91
3.4.5 Zusammenfassende Einschätzung.....	92

3.5 Lebensqualität	92
3.5.1 SLS Asthma	92
3.5.2 Studie 201378	92
3.5.3 Studie Fregate.....	92
3.5.4 Studie HZA113091	93
3.5.5 Zusammenfassende Einschätzung.....	93
3.6 Sicherheit.....	93
3.6.1 SLS Asthma	93
3.6.2 Studie 201378	94
3.6.3 Studie Fregate.....	94
3.6.4 Studie HZA113091	95
3.6.5 Zusammenfassende Einschätzung.....	95
Referenzen	96
Anhang 1	98
Anhang 2	100

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung SLS Asthma.....	13
Tabelle 2:	Operationalisierung: Relevante Therapieanpassung.....	18
Tabelle 3:	Charakterisierung Studie 201378.....	19
Tabelle 4:	Charakterisierung Studie Fregate	24
Tabelle 5:	Charakterisierung Studie HZA113091.....	28
Tabelle 6:	In der Bewertung berücksichtigte Endpunkte	33
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	34
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	34
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität.....	38
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	40
Tabelle 11:	Verzerrungspotential auf Studienebene	45
Tabelle 12:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene: SLS Asthma.....	46
Tabelle 13:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene: Studie 201378.....	47
Tabelle 14:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene: Studie Fregate	48
Tabelle 15:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene: Studie HZA113091	49
Tabelle 16:	Stratifizierungsfehler bei Randomisierung in der SLS Asthma	50
Tabelle 17:	Allgemeine Angaben der SLS Asthma	50
Tabelle 18:	Häufigste ($\geq 5\%$) Pre-RAMOS-Verordnungen der Patienten – SLS Asthma....	51
Tabelle 19:	Charakterisierung der Studienpopulation – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	52
Tabelle 20:	Exposition mit der Studienmedikation – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	54
Tabelle 21:	Therapieanpassungen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	54
Tabelle 22:	Gründe für relevante Therapieanpassungen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	55
Tabelle 23:	Exposition mit der initialen Therapie – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	55
Tabelle 24:	Exposition mit der initialen Klasse der Studienmedikation – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	56
Tabelle 25:	Allgemeine Angaben zur Studie 201378	56
Tabelle 26:	Angaben zur Begleitmedikation der Studie 201378.....	57
Tabelle 27:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 201378	58
Tabelle 28:	Allgemeine Angaben zur Studie Fregate.....	60
Tabelle 29:	Therapieanpassungen in der Studie Fregate	61
Tabelle 30:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Fregate	61

Tabelle 31:	Allgemeine Angaben der Studie HZA113091	63
Tabelle 32:	Angaben zur Begleitmedikation der Studie HZA113091	64
Tabelle 33:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HZA113091	64
Tabelle 34:	Schwere Asthmaexazerbationen nach 52 Wochen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	65
Tabelle 35:	ACT-Responderanalysen zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	66
Tabelle 36:	Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	68
Tabelle 37:	Hospitalisierung nach 52 Wochen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	69
Tabelle 38:	Schwere Asthmaexazerbationen – Studie 201378, ITT-Population	70
Tabelle 39:	ACT-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie 201378, ITT-Population	70
Tabelle 40:	Schwere Asthmaexazerbationen – Studie Fregate, ITT-Population	71
Tabelle 41:	ACT-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie Fregate, ITT-Population	71
Tabelle 42:	Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 24 – Studie Fregate, ITT-Population	72
Tabelle 43:	Schwere Asthmaexazerbationen während der 24-wöchigen Behandlungsphase – Studie HZA113091	73
Tabelle 44:	ACT-Responderanalysen nach 24 Wochen – Studie HZA11309, ITT-Population	73
Tabelle 45:	Veränderung zu Baseline EQ-5D-VAS nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population	74
Tabelle 46:	Asthma-bezogene Versorgung im Krankenhaus während der 24-wöchigen Behandlungsphase – Studie HZA113091	74
Tabelle 47:	Veränderung im AQLQ(12+) nach 24 Wochen – Studie 201378, ITT-Population.....	75
Tabelle 48:	Veränderung der AQLQ(S) nach 24 Wochen – Studie Fregate, ITT-Population	76
Tabelle 49:	Veränderung im AQLQ(12+) nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population	76
Tabelle 50:	Zusammenfassung der während der Behandlung aufgetretenen SUE – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	77
Tabelle 51:	Zusammenfassung UE während der Behandlungsphase – Studie 201378, ITT-Population.....	79
Tabelle 52:	UE gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 3\%$ während und nach der Behandlungsphase – Studie 201378 ...	80
Tabelle 53:	Zusammenfassung der unter Behandlung aufgetretenen SUE – Studie Fregate, Sicherheitspopulation.....	80

Tabelle 54: Zusammenfassung der während der Behandlung aufgetretenen UE – Studie HZA113091.....	81
Tabelle 55: Während der Behandlung aufgetretene UE gemäß MedDRA- Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 3\%$ – Studie HZA113091.....	82
Tabelle 56: Responderanalyse: AQLQ(S)-Verbesserung um 0,5 Punkte zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma.....	100
Tabelle 57: AQLQ(+12)-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie 201378, ITT-Population.....	101
Tabelle 58: AQLQ(S)-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie Fregate, ITT-Population	101
Tabelle 59: AQLQ(12+)-Responseranalyse nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population	102

Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
AE	Adverse Event
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AQLQ(12+)	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older
AQLQ(S)	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire
BID	zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BTS	British Thoracic Society
BUD	Budesonid
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
eCRF	electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FF	Fluticasonfuroat
FOR	Formoterol
FP	Fluticasonpropionat
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GLM	generalisiertes lineares Modell
H ₀	Nullhypothese
H _A	Alternativhypothese
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICC	Interkorrelationskoeffizient
ICS	inhalative Kortikosteroide

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-to-Treat
k. A.	keine Angabe/n
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (langwirksamer Muskarinantagonist)
LS	Least Squares
MARS-A	Medication Adherence Report Scale for Asthma
max	Maximum
MWD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
min	Minimum
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen
MW	Mittelwert
N/n	Anzahl
NDPI	Novel Dry Powder Inhaler
OD	einmal täglich
PASAP	Patient Satisfaction and Preference
PEF	Peak-Expiratory-Flow
pMDI	pressurized Metered Dose Inhaler
PP	Per-Protokoll
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAMOS	Registration and Medication Ordering System
REML	Restricted Maximum Likelihood
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relatives Risiko
SABA	Short-acting beta-2 agonists (kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
SALM	Salmeterol
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SEM	Standardmessfehler (Standard Error of Measurement)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guideline Network

SLS Asthma	Salford Lung Studie Asthma
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TRIP	Turning Research Into Practice
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
µg	Mikrogramm
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VI	Vilanterol

Hintergrund

Die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol ist gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. März 2014 pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit den in der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingruppierten weiteren Wirkstoffkombinationen und aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens im Sinne einer therapeutischen Verbesserung in diese Festbetragsgruppe eingruppiert worden. Das gemeinsame Anwendungsgebiet in dieser Festbetragsgruppe ist „Asthma bronchiale“.

Mit Schreiben vom 21. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestellt. Ausgehend von den in § 35a Abs. 5 SGB V festgelegten Voraussetzungen zur Möglichkeit der erneuten Nutzenbewertung hat der G-BA am 18. Januar 2018 beschlossen, dem Antrag des pU auf erneute Nutzenbewertung stattzugeben, da die vorgelegten Daten gegenüber dem Zeitpunkt der Beschlussfassung vom 20. März 2014 über die Nutzenbewertung und die Einordnung in die Festbetragsgruppe neue wissenschaftliche Erkenntnisse darstellen. Der pU wurde gemäß Kapitel 5 § 14 Abs. 2 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) aufgefordert, die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach Maßgabe des § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V und unter Berücksichtigung der Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie Kapitel 5 Abschnitt 1 VerfO zu übermitteln. Er hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 4 AM-NutzenV i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 4 VerfO zum 15. Februar 2018 das abschließende Dossier nach Anlage VI zum 5. Kapitel beim G-BA eingereicht.

Gemäß Kapitel 5 § 9 Abs. 8 VerfO ist der medizinische Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Vilanterol als therapeutische Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b SGB V im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe nachzuweisen.

In die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 sind folgende Wirkstoffe eingruppiert:

- Beclometasondipropionat + Formoterol
- Budesonid + Formoterol
- Fluticasonfuroat + Vilanterol
- Fluticasonpropionat + Formoterol
- Fluticasonpropionat + Salmeterol

1 Fragestellung

Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat (FF/VI; Handelsname: Relvar Ellipta) ist zugelassen für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta-2-Agonist [LABA] und inhalatives Kortikosteroid [ICS]) angezeigt ist:

- Patienten, die mit ICS und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) nicht ausreichend eingestellt sind.

Zusätzlich liegt eine positive CHMP-Opinion für folgende Indikation vor:

- Patienten, die mit ICS sowie LABA ausreichend eingestellt sind.

Die Bewertung der Studien zu FF/VI basiert auf der zugelassenen Indikation und der geplanten Indikationserweiterung im Vergleich zu anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe Kombinationen von Glukokortikoiden mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, Gruppe 1, Stufe 3.

2 Studienbewertung

2.1 Identifizierung der relevanten Studien

Der pU führte systematische Recherchen in folgenden Studienregistern und Datenbanken durch, um relevante Studien zu identifizieren:

- Klinische Studienregister: clinicaltrials.gov (The U.S. National Institutes of Health), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder (Pharmnet.Bund).
- Bibliographische Datenbanken: Medline (Pubmed), The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database).
- Leitlinien und HTA-Datenbanken: Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Guidelines International Network (G-I-N), National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-Database, Datenbank DAHTA, Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Folgende Studien wurden vom pU als relevant bewertet:

- HZA115150 (SLS Asthma): A 12-month, open label, randomized, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma.
- Studie 201378: A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 Inhalation Powder, twice daily fluticasone propionate/salmeterol 250/50 Inhalation Powder, and twice daily fluticasone propionate 250 Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist.
- HZA116492 (Fregate): A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma.
- HZA113091: A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicentre Study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate (FP)/Salmeterol Inhalation Powder in the treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents.

Die dokumentierte und mitgelieferte Informationssuche des pU erscheint in ihrem Umfang ausreichend. Die Einzelrecherchen in den Studienregistern werden als angemessen bewertet. Mit Ausnahme des Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Embase wurden die relevanten bibliographischen Datenbanken, HTA-Datenbanken und Leitlinienquellen berücksichtigt. Die Darstellung der systematischen Suchstrategien und die Beschreibungen zu Einzelrecherchen waren nachvollziehbar.

Durch eigene Recherchen in Studienregistern (ClinicalTrials.gov, ICTRP der WHO) und CENTRAL wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

2.1.1 Liste der verwendeten Quellen

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie HZA115150 (SLS Asthma) sowie zusätzliche Analysen der Studie für das Dossier [5].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie 201378 sowie zusätzliche Analysen für das Dossier [7].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie HZA116492 (Fregate) sowie zusätzliche Analysen für das Dossier [4].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie HZA113091 sowie zusätzliche Analysen der Studie für das Dossier [6].
- Herstellerdossier zu Fluticasonfuroat/Vilanterol.
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Dokumente des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [2,3].

2.2 Studiencharakteristika

Die Studien HZA115150 (Salford Lung Studie [SLS] Asthma), HZA116492 (Fregate), HZA113091 und 201378 werden nachfolgend charakterisiert.

2.2.1 SLS Asthma

Tabelle 1: Charakterisierung SLS Asthma

Charakteristikum	Beschreibung für SLS Asthma
Design	<p>Multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI im Vergleich zur Standardtherapie (ICS-Monotherapie oder ICS/LABA-Kombinationen) über 12 Monate bei Patienten, die seit ≥ 4 Wochen eine Asthmatherapie mit ICS oder ICS/LABA erhielten und symptomatisch waren.</p> <p>Die Studie bestand aus einer Screeningphase (vom initialen Screening bis zur Randomisierung: 1–30 Tage) und einer 12-monatigen unverblindeten Behandlungsphase. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vom Prüfarzt vor Randomisierung vorgesehene Asthmaerhaltungstherapie („Pre-RAMOS-Verordnung“) <ul style="list-style-type: none"> ○ ICS¹⁾ ○ ICS/LABA • Asthma Control Test (ACT) zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ ACT ≥ 20, ○ ACT 16–19, ○ ACT ≤ 15 <p>Primäres Zielkriterium der Studie war die Asthmakontrolle definiert als der Anteil Patienten mit einem ACT-Wert ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 nach 24 Wochen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre. • Dokumentierte ärztliche Asthmdiagnose als primäre Atemwegserkrankung. • Aktuelle Asthmatherapie: Erhaltungstherapie mit ICS allein oder in Kombination mit LABA (als Fixkombination oder über einen separaten Inhalator) seit ≥ 4 Wochen vor Randomisierung; andere Asthmamedikation wie beispielweise Antileukotriene war erlaubt.

Charakteristikum	Beschreibung für SLS Asthma											
	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisch innerhalb der letzten Woche vor Randomisierung: Tagessymptome häufiger als zweimal pro Woche, Verwendung von SABA häufiger als zweimal pro Woche, jegliche Beeinträchtigung der Aktivitäten oder jegliche nächtliche Symptomatik/Erwachen. (Definition der Symptome in Konsistenz mit GINA-Leitlinie und mit den BTS-/SIGN-Leitlinien; Erhebung der Symptome basierend auf Erinnerung des Patienten). • Bei Frauen: nicht gebärfähig oder falls gebärfähig Ausschluss einer Schwangerschaft und Verwendung von Empfängnisverhütungsmethoden. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliches Asthma innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss (definiert als Asthma-Episode, die intubationspflichtig war und/oder mit Hyperkapnie, Atemstillstand oder hypoxischen Anfällen einherging). • Aktuelle COPD-Diagnose. • Frühere oder aktuelle Anzeichen einer unkontrollierten oder klinisch relevanten Erkrankung, die nach Ermessen des Arztes eine Gefährdung für den Patienten durch die Studienteilnahme bedeuten würde oder die Sicherheits-/Wirksamkeitsanalysen beeinflussen würde, falls sich die Erkrankung / der Zustand während der Studie verschlimmert. • Überempfindlichkeit gegenüber einem der Studienmedikamente (z. B. Beta-2-Sympathomimetika, Kortikosteroide) oder Komponenten des Inhalationspulvers (z. B. Laktose, Magnesiumstearat) in der Anamnese. • Dauerhafte Anwendung von systemischen Kortikosteroiden für respiratorische oder andere Erkrankungen. • Asthmaerhaltungstherapie mit LABA ohne ICS. • Gegenwärtige Anwendung von FF/VI. 											
Interventionen und Zahl der Patienten	<p>Interventionsgruppe: FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI 100/25 µg oder FF/VI 200/25 µg einmal täglich für 12 Monate. • Festlegung der Dosierung zu Baseline erfolgte durch Konversion²⁾ der Therapieempfehlung des Prüfarztes vor Randomisierung. <p>Kontrollgruppe: Fortsetzung der Asthma-Standardtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entspricht der vom Prüfarzt vor Randomisierung vorgesehene Asthma-Erhaltungstherapie („Pre-RAMOS-Verordnung“): <ul style="list-style-type: none"> ○ ICS-Monotherapie oder ○ Fixkombination ICS/LABA oder ○ ICS/LABA in separaten Inhalatoren <p>Die Behandlungsdauer betrug für die Interventions- und Kontrollgruppe 12 Monate.</p> <table border="1" data-bbox="432 1514 1270 1693"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studienpopulation</th> <th colspan="2">Anzahl randomisierter Patienten</th> </tr> <tr> <th>Intervention</th> <th>Kontrolle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SLS Asthma gesamt</td> <td>2114</td> <td>2119</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA</td> <td>1359</td> <td>1357</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Therapieanpassungen</u></p> <p>Während des Studienverlaufes waren patientenindividuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie in der Interventions- und der Kontrollgruppe nach Ermessen des Arztes möglich:</p> <ol style="list-style-type: none"> Änderung der Dosis (Erhöhung oder Reduktion). Änderung der Frequenz (z. B. Wechsel von Einmal- auf Zweimalgabe). Änderung der Therapiekategorie durch Hinzufügen oder Wegnahme einer Komponente (z. B. Hinzufügen eines LAMA; im Stratum ICS-Monotherapie: Hinzufügen der LABA-Komponente; Wegnahme der LABA-Komponente; keine Behandlung). 	Studienpopulation	Anzahl randomisierter Patienten		Intervention	Kontrolle	SLS Asthma gesamt	2114	2119	Patienten mit Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA	1359	1357
Studienpopulation	Anzahl randomisierter Patienten											
	Intervention	Kontrolle										
SLS Asthma gesamt	2114	2119										
Patienten mit Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA	1359	1357										

Charakteristikum	Beschreibung für SLS Asthma
	<p>d) Änderung des Arzneimittels (z. B. Wechsel von einem zugelassenen ICS/LABA zu einem anderen zugelassenen ICS/LABA).</p> <p>e) Wechsel vom Interventions- in den Kontrollarm. Ein Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm war gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt und führte zum Studienausschluss.</p> <p><u>Begleitmedikation</u> Alle Medikamente gegen Asthma und andere Erkrankungen, die bei Asthma nicht kontraindiziert sind, konnten laut Protokoll während der gesamten Studie fortgesetzt werden. Systemische Kortikosteroide für andere Erkrankungen waren erlaubt. Vorsicht war bei der Verabreichung potenter Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir) aufgrund des Potentials für eine erhöhte systemische Exposition von FF und VI geboten. Als Notfallmedikation erhielten die Patienten ein SABA.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 72 Zentren in Großbritannien (Salford und South Manchester)</p> <p>Studiendauer 2. November 2012 – 16. Dezember 2016</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Anteil der Patienten mit ACT ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 im Vergleich zu Baseline in Woche 24.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit ACT ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 im Vergleich zu Baseline in Woche 12, 40 und 52. • Anteil der Patienten mit ACT ≥ 20 in Woche 12, 24, 40 und 52. • Durchschnittliche Veränderung zu Baseline im ACT in Woche 12, 24, 40 und 52. • Asthma-bedingte Arztkontakte in der Sekundärversorgung. • Asthma-bedingte Arztkontakte in der Primärversorgung. • Alle Arztkontakte in der Sekundärversorgung und Primärversorgung. • Durchschnittliche Jahresrate an schweren Asthmaexazerbationen. • Anzahl der Salbutamol-Inhalatoren (adjustiert als Äquivalent zu 200 Hüben), erfasst über die Anzahl der von den an der Studie beteiligten Apotheken im gesamten Behandlungszeitraum abgegebenen Inhalatoren. • Zeit bis zum Abbruch oder der Modifizierung der Anfangstherapie (d. h. die Therapie, auf die ein Patient randomisiert wurde). • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im AQLQ(S) um $\geq 0,5$ in Woche 52. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im AQLQ(S) Environmental Stimuli Domain Score um $\geq 0,5$ in Woche 52. <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in den Einzelscores des ACT in Woche 12, 24, 40 und 52. • Veränderung im Gesamtscore und den Domänenscores des AQLQ(S) in Woche 24 und 52. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,5$ im AQLQ(S): <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtscore in Woche 24 ○ Domänenscores in Woche 24 und 52 • Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Woche 52. • EQ-5D in Woche 52. • Adherence mit der Studienmedikation basierend auf Analyse der Medikation. • Medication Adherence Report Scale for Asthma (MARS-A) in Woche 52. • Hospitalisierungen (Anzahl, Gesamttage, Tage aufgrund des Asthmas).

Charakteristikum	Beschreibung für SLS Asthma
	<p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse einer Lungenentzündung. • Andere unerwünschte Ereignisse. <p>Post hoc im Studienbericht/Dossier zusätzlich dargestellt: ---</p>
<p>Statistische Methoden</p>	<p>Fallzahlplanung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwarteter Unterschied zwischen den Gruppen im Anteil der Patienten mit ACT ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 im Vergleich zu Baseline in Woche 24: 6 % • Erwartete Responserate in der Kontrollgruppe: 50 % • Signifikanzniveau (2-seitig): 0,05 • Power: 90 % • Erwarteter Anteil der Patienten mit Baseline-ACT < 20 in der ITT-Population: 80 % • Erwartete Dropout-Rate: 10 % ➔ Benötigte Fallzahl in der Primären Analysepopulation: N=2906 ➔ Benötigte Fallzahl in der ITT-Population: N=4036 <p><u>ITT-Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Verschreibung der Studien-medikation erhalten haben (FF/VI oder übliche Asthmaerhaltungstherapie).</p> <p>Primäre Analysen des Studienberichtes</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit ACT ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 im Vergleich zu Baseline in Woche 24. • Primäre Analyse in der Primary Efficacy Analysis Population (Alle Patienten der ITT-Population, die zu Baseline einen ACT-Gesamtscore < 20 aufwiesen); Sensitivitätsanalyse in der ITT-Population. • Zweiseitiges Testen; Hypothesen: <ul style="list-style-type: none"> ○ $H_0: P_{FF/VI}/P_{Kontrolle} = 1$ ○ $H_A: P_{FF/VI}/P_{Kontrolle} \neq 1$ • Analyse unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung von randomisierter Behandlung, Asthmaerhaltungstherapie zu Studienbeginn nach Randomisierungsstratifizierung, Baseline-ACT, Baseline-ACT zum Quadrat, Geschlecht und Alter. • Präsentation des Odds Ratios mit korrespondierendem 95%-KI. <p><u>Primärer Sicherheitsendpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz schwerwiegender Pneumonien während der Studie. • Analyse in der ITT-Population. • Nicht-Unterlegenheitstest. • Nicht-Unterlegenheits-Margin: 2 (= Nachweis der Nicht-Unterlegenheit, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95%-KI für das Verhältnis der Pneumonie-Inzidenz von FF/VI vs. Kontrolle unter 2 liegt). • Berechnung des zweiseitigen KI unter der Annahme, dass der natürliche Logarithmus des Inzidenzverhältnisses einer Normalverteilung folgt. <p>Adjustierungen für multiple Vergleiche oder Multiplizität waren nicht geplant.</p>

Charakteristikum	Beschreibung für SLS Asthma
	<p>Statistische Auswertungen für das Dossier</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Subpopulation: Patienten der ITT-Population mit Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA. • Teilpopulation der ITT-Subpopulation: Patienten der ITT-Population mit Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA, die bisher eine ICS-Monotherapie als Asthmaerhaltungstherapie erhalten haben. <p><u>Binäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>ACT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Logistisches Regressionsmodell adjustiert für randomisierte Behandlung, ACT-Baselinewert, ACT-Baselinewert zum Quadrat, Geschlecht und Alter. • Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. <p>AQLQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Logistisches Regressionsmodell adjustiert für randomisierte Behandlung, ACT-Baselinewert, AQLQ-Baselinewert, Geschlecht und Alter. • Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. <p>Ergebnispräsentation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjustiertes inverses Odds Ratio (95%-KI) und p-Wert. • Zusätzlich nicht adjustierte inverse Effektschätzer (Odds Ratio, Relatives Risiko und absolute Risikodifferenz) mit korrespondierendem asymptotischen 95%-KI; p-Wert für unadjustiertes Odds Ratio und Risikodifferenz basierend auf Z-Test, p-Wert für unadjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur. <p><i>Schwere Asthmaexazerbationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio der Jahresrate basierend auf Generalised Linear Model unter Annahme einer negativen Binomialverteilung mit Log-Link-Funktion und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable, adjustiert für randomisierte Behandlung, ACT-Baselinewert, Anzahl schwerer Exazerbationen im vergangenen Jahr, Geschlecht und Alter. • Cox Proportional Hazards Model mit randomisierte Behandlung, ACT-Baselinewert, Geschlecht und Alter als Kovariate. • Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis. <p><i>Hospitalisierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio der Jahresrate basierend auf Generalised Linear Model unter Annahme einer negativen Binomialverteilung mit Log-Link-Funktion und Logarithmus der Behandlungszeit, adjustiert für randomisierte Behandlung, ACT-Baselinewert, Geschlecht und Alter. • Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis. <p><u>Kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von Gruppenunterschieden in der Veränderung zu Baseline unter Verwendung des ANCOVA-Modells. • Darstellung der Differenz der LS-Mittelwerte. <p><u>Binäre Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Darstellung des nichtadjustierten Odds Ratios, des nichtadjustierten Relativen Risikos und der nichtadjustierten absoluten Risikodifferenz mit asymptotischem 95%-KI, p-Wert für unadjustiertes Odds Ratio und Risikodifferenz basierend auf Z-Test, p-Wert für unadjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.</p>

Charakteristikum	Beschreibung für SLS Asthma
Subgruppenanalysen	<p>A priori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthmaerhaltungstherapie zu Baseline per Randomisierungsstrata (ICS; ICS/LABA) • ACT-Wert zu Baseline per Randomisierungsstrata (≥ 20; 16–19; ≤ 15) • Asthmasymptome zu Baseline (< 2 Fragen mit ja beantwortet; ≥ 2 Fragen mit ja beantwortet) • Anzahl schwerer Asthmaexazerbationen innerhalb eines Jahres vor Randomisierung (0; ≤ 1) • Raucherstatus (Raucher; ehemaliger Raucher; Nichtraucher) • Alter (18–50; > 50 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • BMI (≤ 30 kg/m²; > 30 kg/m²) • Lungentzündung innerhalb der letzten 3 Jahre (Ja; Nein) • Diabetes Mellitus in Anamnese (Ja; Nein) <p>Post hoc Therapieanpassung (Relevante Therapieanpassung; Keine relevante Therapieanpassung)</p>

¹⁾ Dieses Stratum wird nachfolgend nicht für die Studienbewertung berücksichtigt, da die Patientengruppe, für die eine ICS-Monotherapie als Asthmatherapie ausreichend ist, nicht dem Anwendungsgebiet von FF/VI entspricht. FF/VI 100/25 µg ist vergleichbar mit niedrig- bis mitteldosiertem Fluticasonpropionat/Salmeterol; FF/VI 200/25 µg ist vergleichbar mit hochdosiertem Fluticasonpropionat/Salmeterol. Die Dosisauswahl der Patienten mit ICS-Monotherapie erfolgte im Ermessen des Prüfärztes; Patienten mit Leberschädigungen sollten nur FF/VI 100/25 µg erhalten.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; AQLQ(S): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; BMI: Body Mass Index; BTS: British Thoracic Society; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinantagonist; MARS-A: Medication Adherence Report Scale for Asthma; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; SABA: kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SIGN: Scottish Intercollegiate Guideline Network.

Für das Dossier wurden die Patienten in Abhängigkeit der Therapieanpassungen wie folgt klassifiziert:

1. Relevante Therapieanpassungen
2. Keine relevanten Therapieanpassungen

Tabelle 2: Operationalisierung: Relevante Therapieanpassung

Relevante Therapieanpassung		Keine relevante Therapieanpassung	
Randomisiert zu FF/VI	Randomisiert zu ICS/LABA-Standardtherapie	Randomisiert zu FF/VI	Randomisiert zu ICS/LABA-Standardtherapie
<p>\geq eine der folgenden Anpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Therapiekategorie¹⁾ • Wechsel zu einem anderen ICS/LABA • Änderung der ICS-Gesamt-Tagesdosis (z. B. von FF/VI 100/25 µg zu FF/VI 200/25 µg) 	<p>\geq eine der folgenden Anpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Therapiekategorie¹⁾ • Wechsel zu FF/VI²⁾ • Änderung der ICS-Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung von GINA zur Einstufung der ICS-Dosierung verschiedener Medikamente) 	<p>Aufrechterhaltung der initialen FF/VI-Dosis für die gesamte Studiendauer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung der gleichen Medikation ohne relevante Therapieanpassung für die gesamte Studiendauer • Aufrechterhaltung der ICS/LABA-Standardtherapie (ausgenommen FF/VI) für die gesamte Studiendauer; Therapieanpassungen hatten keinen Einfluss auf die ICS-

Relevante Therapieanpassung		Keine relevante Therapieanpassung	
Randomisiert zu FF/VI	Randomisiert zu ICS/ LABA-Standardtherapie	Randomisiert zu FF/VI	Randomisiert zu ICS/ LABA-Standardtherapie
			Gesamt-Tagesdosis (unter Verwendung der GINA-Leitlinien zur Einstufung der ICS-Dosierung verschiedener Medikamente)

¹⁾ Änderung der Therapiekategorie: Hinzufügen oder Wegnahme von mindestens einer Komponente (z. B. Hinzufügen eines LAMA; Wegnahme der LABA-Komponente; keine Behandlung).

²⁾ Der Wechsel von ICS/LABA in der Kontrollgruppe zu einer anderen ICS/LABA-Kombination wird nicht als relevante Therapieanpassung klassifiziert.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; GINA: Global Initiative for Asthma; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinantagonist.

Auf die Darstellung der a priori geplanten Subgruppenanalysen wurde im Dossier verzichtet, weil diese sich auf die Gesamtstudienpopulation der SLSAsthma bezogen, die für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist. Für das Dossier wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Asthma Control Test (ACT) und relevante Therapieanpassung für die bewertungsrelevante Subpopulation durchgeführt. Bei dem Subgruppenmerkmal relevante Therapieanpassung handelt es sich (im Gegensatz zu den anderen untersuchten Subgruppenmerkmalen) nicht um ein Baselinemerkmal der Patienten, sondern um einen Faktor, der sich im Studienverlauf ergab.

2.2.2 Studie 201378

Tabelle 3: Charakterisierung Studie 201378

Charakteristikum	Beschreibung für Studie 201378
Design	<p>Multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1) zum Nachweis der Nichtunterlegenheit von FF/VI 100/25 µg einmal täglich gegenüber FP/SALM 250/50 µg zweimal täglich über 24 Wochen zur Behandlung des persistierenden Asthmas bei erwachsenen und jugendlichen Patienten, die bereits ausreichend mit ICS und LABA zweimal täglich eingestellt sind. Im dritten Studienarm wurde parallel die Behandlung mit FP 250 µg zweimal täglich untersucht.</p> <p>Die Studie gliederte sich in folgende Abschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • LABA-Washout (Absetzen von LABA, Behandlung mit ICS für 5 Tage) • Run-In (Behandlung mit FP/SALM 250/50 µg zweimal täglich für 4 Wochen; Salbutamol als Notfallmedikation) • Behandlungsperiode (24 Wochen) • Telefon-Follow-up (nach 1 Woche) <p>Das primäre Zielkriterium der Studie war die Veränderung zu Baseline im Abend-FEV1 zu Woche 24.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien für die Screeningphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten ≥ 12 Jahre. • Asthmadignose nach Definition des National Institutes of Health seit mindestens 12 Wochen.

Charakteristikum	Beschreibung für Studie 201378
	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 \geq 80 % des erwarteten Sollwerts basierend auf der Global Lung Function Initiative Gleichung für Spirometriereferenzbereiche. • Aktuelle Asthmatherapie: \geq 12-wöchige Behandlung mit ICS plus LABA (entsprechend FP/SALM 250/50 μg zweimal täglich oder gleichwertige Kombination mittels separater Inhalatoren). • Patienten mussten in der Lage sein, für die Dauer der Studie die derzeitige SABA-Behandlung durch das Albuterol/Salbutamol-Inhalationsaerosol bei Visite 1 zu ersetzen und Albuterol/Salbutamol mindestens 6 Stunden vor den Visiten nicht anzuwenden. • Gut kontrolliertes Asthma nach Meinung des Prüfarztes. • Bei Frauen: nicht gebärfähig oder falls gebärfähig Ausschluss einer Schwangerschaft und Verwendung von Empfängnisverhütungsmethoden. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien für die Screeningphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliches Asthma innerhalb der letzten 5 Jahre (definiert als Asthma-Episode, die intubationspflichtig war und/oder mit Hyperkapnie, Atemstillstand oder hypoxischen Anfällen einherging). • Mikrobiologisch nachgewiesene oder vermutete bakterielle oder virale Infektion der oberen oder unteren Atemwege, der Nasennebenhöhlen oder des Mittelohrs, welche a) nicht innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 abgeklungen ist und zu einer Änderung des Asthmanagements führte oder b) nach Ansicht des Prüfarztes den Asthma-Status oder die Teilnahmefähigkeit des Patienten an der Studie beeinflussen könnte. • Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroide in den letzten 12 Wochen vor Visite 1 oder einen Krankenhausaufenthalt mit zusätzlicher Asthmatherapie in den letzten 6 Monaten vor Visite 1 erforderten. • Gegenwärtige Begleiterkrankungen der Atemwege oder andere klinisch signifikante Erkrankungen. • Schwere Milchproteinallergie oder spezifische Überempfindlichkeit gegenüber einem der Studienmedikamente. • Verabreichung verschreibungspflichtiger oder nicht verschreibungspflichtiger Medikamente, die den Verlauf des Asthmas signifikant beeinflussen oder mit Studienmedikamenten interagieren würden. • Gebrauch von Tabakwaren in den letzten 3 Monaten vor Visite 1 oder ehemalige Raucher mit \geq 10 Packungsjahren. <p>Patienten, die diese Screening-Kriterien bei Visite 1 erfüllten, beendeten ihre aktuelle Asthmamedikation und gingen in die 5-tägige LABA-Auswaschphase (ausschließliche Behandlung mit ICS-Monotherapie) über.</p> <p>Im Anschluss an die LABA-Auswaschphase wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Response auf Salbutamol/Albuterol bewertet (Visite 2). Um die Studie fortsetzen zu können, mussten die Patienten innerhalb von 10–40 Minuten nach 4 Inhalationen des Albuterol/Salbutamol-Inhalationsaerosols (oder eines Äquivalents) eine \geq 150 ml Reversibilität des FEV1 nachweisen. Die Reversibilitätstests wurden abends durchgeführt und FEV1 vor Gabe von Salbutamol/Albuterol gemessen.</p> <p>Patienten, die die Reversibilitätskriterien erfüllten, gingen in die 4-wöchige Run-In-Phase über, in der die Asthmatherapie mit FP/SALM 250/50 μg zweimal täglich und Salbutamol nach Bedarf erfolgte.</p> <p>Um in die 24-wöchige Behandlungsphase aufgenommen zu werden, mussten die Patienten nach Abschluss der Run-In-Periode (Visite 3, Randomisierung) folgende Randomisierungskriterien erfüllen:</p> <p>Einschlusskriterien für die Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 150 ml Reversibilität des FEV1 nach Abschluss der LABA-Auswaschphase. • Symptome während des Tages nicht häufiger als an 2 Tagen die Woche in den letzten 14 Tagen vor Randomisierung.

Charakteristikum	Beschreibung für Studie 201378						
	<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz von Notfallmedikamenten nicht häufiger als an 2 Tagen die Woche in den letzten 14 Tagen vor Randomisierung (Notfallmedikamente, die vor dem Sport eingenommen wurden, wurden nicht berücksichtigt). • Kein nächtliches Erwachen aufgrund des Asthmas während der letzten 14 Tage vor Randomisierung. • Tägliche Tagebuch-Compliance definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. Vollständige Vormittags-Tagebuchdaten an ≥ 4 Tagen während der letzten 7 Tage der Run-In-Phase. b. Vollständige Nachmittags-Tagebuchdaten an ≥ 4 Tagen während der letzten 7 Tage der Run-In-Phase. <p>Ausschlusskriterien für die Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen in der Asthmamedikation (mit Ausnahme des Albuterol/Salbutamol-Inhalationsaerosol, das bei Visite 1 zur Verfügung gestellt wurde und des beabsichtigten Wechsels von ICS zu FP/SALM zwischen der LABA-Auswaschphase und der Run-In-Phase). • Mikrobiologisch nachgewiesene oder vermutete bakterielle oder virale Infektion der oberen oder unteren Atemwege, der Nasennebenhöhlen oder des Mittelohrs während der Run-In-Phase, welche zu einer Änderung des Asthmanagements führte oder nach Ansicht des Prüfarztes den Asthma-Status oder die Teilnahme-fähigkeit des Patienten an der Studie beeinflussen könnte. • Schwere Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage oder einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfallbehandlung seit Beginn der Auswasch-Phase erforderten. 						
Interventionen und Zahl der Patienten	<p>Interventionsgruppe: FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI 100/25 μg einmal täglich • Placebo zweimal täglich <p>Kontrollgruppe 1: FP/SALM</p> <ul style="list-style-type: none"> • FP/SALM 250/50 μg zweimal täglich • Placebo einmal täglich <p>Kontrollgruppe 2: FP</p> <ul style="list-style-type: none"> • FP 250 μg zweimal täglich • Placebo einmal täglich <p>Die Behandlungsdauer betrug für die Interventions- und Kontrollgruppen 24 Wochen.</p> <p>Anzahl an Patienten:</p> <table border="1" data-bbox="432 1480 1003 1561"> <thead> <tr> <th>FF/VI</th> <th>FP/SALM</th> <th>FP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N=507</td> <td>N=508</td> <td>N=507</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Begleitmedikation</u> Siehe Anhang 1.</p> <p>Als Notfallmedikation war das für die Studie zur Verfügung gestellte Albuterol/Salbutamol erlaubt.</p>	FF/VI	FP/SALM	FP	N=507	N=508	N=507
FF/VI	FP/SALM	FP					
N=507	N=508	N=507					
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 157 Zentren in Russland, USA, Argentinien, Deutschland, Mexiko, Rumänien, Tschechische Republik, Chile, Spanien, Niederlande, Brasilien, Republik Korea</p> <p>Studiendauer 16. März 2015 – 25. November 2016</p>						

Charakteristikum	Beschreibung für Studie 201378
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung im Abend-FEV1 in Woche 24 im Vgl. zu Baseline.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline im Anteil der notfallmedikationsfreien 24-Stunden-Perioden während der 24-wöchigen Behandlungsdauer. • Veränderung zu Baseline im Anteil der symptomfreien 24-Stunden-Perioden während der 24-wöchigen Behandlungsdauer. • Mittlere Veränderung des morgendlichen Peak-Expiratory-Flow (PEF) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer. • Anteil der Patienten mit ACT ≥ 20 in Woche 24. • Durchschnittliche Veränderung des abendlichen PEF während der 24-wöchigen Behandlungsdauer im Vergleich zu Baseline. <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im ACT in Woche 24 im Vgl. zu Baseline. • Anteil Patienten mit Verbesserung im Gesamt-AQLQ(12+) um $\geq 0,5$ in Woche 24. • Veränderung im AQLQ(12+) in Woche 24 im Vgl. zu Baseline. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwere Exazerbationen <p>Post hoc im Studienbericht/Dossier zusätzlich dargestellt ---</p>
Statistische Methoden	<p>Fallzahlplanung Basierend auf primärem Endpunkt Veränderung im Abend-FEV1 und der Nicht-unterlegenheitshypothese für FF/VI vs. FP/SALM in der ITT- und PP-Population sowie der Überprüfung der <i>inequality</i> von FF/VI vs. FP in der ITT-Population.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Unterlegenheits-Margin: $\delta = -100$ ml. • Angenommene Standardabweichung: 415 ml. • 1-seitiges Signifikanzlevel: 0,025. • Angenommene Dropout-Rate von 4 % bezogen auf die ITT-Population. • Power für Nicht-Unterlegenheitstest: 93 %. • Power für Überprüfung der <i>inequality</i> von FF/VI vs. FP bei einem wahren Effekt von 100 ml: 96 %. • Gesamt-Power (Nicht-Unterlegenheits- und Unterschiedstestung): 90 %. • Benötigte Fallzahl: 1461 (487 pro Arm). • Stichprobengröße stellt sicher, dass die halbe Breite des 95%-KI für jede Behandlungsdifferenz nicht größer als 53 ml für die ITT-Analyse und nicht größer als 57 ml für die PP-Analyse des primären Endpunkts ist. <p><u>Analysepopulationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • PP-Population: Alle Patienten der ITT-Population ohne vollständige Protokollabweichung. Patienten mit Teilabweichungen vom Protokoll wurden in der PP-Population berücksichtigt, aber ab dem Datum ihrer Abweichung wurden ihre Daten ausgeschlossen. <p>Primäre Analyse des Studienberichtes Primärer Endpunkt: Veränderung im Abend-FEV1 an Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Unterlegenheitshypothese <ul style="list-style-type: none"> ○ $H_0: \mu_{FF/VI} - \mu_{FP/S} \leq \delta$ und $H_1: \mu_{FF/VI} - \mu_{FP/S} > \delta$

Charakteristikum	Beschreibung für Studie 201378
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-Unterlegenheits-Margin: $\delta = -100\text{ml}$ (Nachweis der Nichtunterlegenheit, wenn die untere Grenze des KI der mittleren Differenz der Veränderung zu Baseline im Abend-FEV1 von FF/VI vs. FP/SALM größer ist als 100 ml). • 1-seitiges Signifikanzlevel: 0,025 • Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) <ul style="list-style-type: none"> ○ Berücksichtigung von Baseline-FEV1, Region, Geschlecht, Alter, Visite, Behandlungsgruppe und Visite x Behandlung-Interaktion. ○ Keine Imputation fehlender Werte; Verwendung aller nicht fehlenden Daten unter Behandlung zur Abschätzung der Behandlungseffekte an Woche 24. • Signifikanztest auf <i>inequality</i> zwischen FF/VI und FP-Monotherapie und zwischen FP/SALM und FP-Monotherapie basierend auf primärem Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ H_0: kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; H_A: Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ○ 2-seitiges Signifikanzniveau: 0,05 ○ Hierarchisches Testen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Primärer Wirksamkeitsendpunkt Abend-FEV1. 2. Veränderung zu Baseline im Anteil der notfallmedikationsfreien 24-Stunden-Perioden während der 24-wöchigen Behandlungsdauer. 3. Veränderung zu Baseline im Anteil der symptomfreien 24-Stunden-Perioden während der 24-wöchigen Behandlungsdauer. 4. Veränderung im morgendlichen PEF. 5. Anteil der Patienten mit ACT ≥ 20 in Woche 24. 6. Veränderung im abendlichen PEF. <p>Statistische Auswertungen für das Dossier Ausschließliche Berücksichtigung der Studienarme FF/VI und FP/SALM.</p> <p><u>Analysepopulation</u> ITT-Population</p> <p><u>Binäre Wirksamkeitsendpunkte zu ACT und AQLQ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Werte als Non-Responder gewertet. • Logistisches Regressionsmodell adjustiert für die Kovariaten Baselinewert, Region, Geschlecht, Alter und Behandlungsgruppe. • Ergebnispräsentation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adjustiertes inverses Odds Ratio (95%-KI) und p-Wert; ○ zusätzlich nicht adjustierte inverse Effektschätzer (Odds Ratio, Relatives Risiko und absolute Risikodifferenz) mit korrespondierenden asymptotischen 95%-KI; p-Wert für unadjustiertes Odds Ratio und Risikodifferenz basierend auf Z-Test, p-Wert für unadjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur. <p><u>Binäre Sicherheitsendpunkte</u> Darstellung des nichtadjustierten Odds Ratios, des nichtadjustierten Relativen Risikos und der nichtadjustierten absoluten Risikodifferenz mit asymptotischen 95%-KI, p-Wert für unadjustiertes Odds Ratio und Risikodifferenz basierend auf Z-Test, p-Wert für unadjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.</p> <p><u>Regeln für Subgruppenanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, sofern die Subgruppe aus ≥ 10 Personen bestand bzw. eine Subgruppe bei binären Endpunkten ≥ 10 Patienten mit einem Ereignis enthielt. • Für Subgruppenanalysen wurden die gleichen Kovariablen wie in den jeweiligen Gesamtanalysen verwendet und zusätzlich die Variable Subgruppe und der Interaktionsterm Subgruppe x Behandlung als Kovariaten einbezogen.

Charakteristikum	Beschreibung für Studie 201378
Subgruppenanalysen	<p>A priori ---</p> <p>Post hoc für das Dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 50 Jahre; > 50 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Region (Europa; Rest der Welt) • Baseline-ACT-Score (ACT-Score < 24; ACT-Score ≥ 24)

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; AQLQ(12+): Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); FEV1: Einsekundenkapazität; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; FP: Fluticasonpropionat; FP/SALM: Fluticasonpropionat/Salmeterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; PEF: Peak-Expiratory-Flow; PP: Per-Protokoll; SABA: kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum.

2.2.3 Studie Fregate

Tabelle 4: Charakterisierung Studie Fregate

Charakteristikum	Beschreibung für Studie Fregate
Design	<p>Multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI im Vergleich zu den beiden ICS/LABA-Fixkombinationen FP/SALM und BUD/FOR über 6 Monate bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma (definiert als ACT < 20 unter bisheriger ICS-Monotherapie und SABA-Bedarfstherapie) und geplanter ICS/LABA-Erhaltungstherapie.</p> <p>Die Studie bestand aus einer Screeningphase (vom initialen Screening bis zur Randomisierung: 1–7 Tage) und einer 24-wöchigen unverblindeten Behandlungsphase. Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung.</p> <p>Primäres Zielkriterium der Studie war die Asthmakontrolle definiert als Veränderung des ACT-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 und ≤ 75 Jahre. • Dokumentierte ärztliche Asthmadignose als primäre Atemwegserkrankung länger als 1 Jahr; unbefriedigende Asthmakontrolle (ACT < 20 bei den Visiten 1 und 2) unter ICS-Behandlung; ICS/LABA-Erhaltungstherapie geplant. • Aktuelle Asthmatherapie: Erhaltungstherapie mit ICS ohne LABA seit ≥ 4 Wochen vor Visite 2; andere Asthamedikation, wie beispielweise Antileukotriene oder Theophyllin waren als Alternative zur ICS-Monotherapie erlaubt, wenn sie ≥ 4 Wochen vor Visite 1 initiiert wurden. • Patienten müssen in der Lage sein, die elektronischen Patientenfragebögen auszufüllen und an telefonischen Befragungen teilzunehmen (alternativ Benennung eines Vertreters). <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliches Asthma (definiert als Asthma-Episode innerhalb der letzten 6 Monate vor den Visiten 1 und 2, die intubationspflichtig war und/oder mit Hyperkapnie, Atemstillstand oder hypoxischen Anfällen einherging). • Schweres und instabiles Asthma (Patienten mit ACT-Score von < 15 bei den Visiten 1 und 2 und/oder eine Anamnese von mehrfachen Exazerbationen (3/Jahr) und/oder eine schwere Exazerbation in den letzten 6 Wochen vor den Visiten 1 und 2). • Aktuelle COPD-Diagnose. • Gegenwärtige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren oder ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren.

Charakteristikum	Beschreibung für Studie Fregate									
	<ul style="list-style-type: none"> • Frühere oder aktuelle Anzeichen einer unkontrollierten oder klinisch relevanten Erkrankung, die nach Ermessen des Arztes eine Gefährdung für den Patienten durch die Studienteilnahme bedeuten würde oder die Sicherheits-/Wirksamkeitsanalysen beeinflussen würde, falls sich die Erkrankung / der Zustand während der Studie verschlimmert. • Überempfindlichkeit gegenüber einer intranasalen, inhalativen oder systemischen Kortikosteroid- und LABA-Therapie und den Komponenten des Inhalationspulvers (z. B. Laktose, Magnesiumstearat) sowie schwere Milcheiweißallergie, die nach Ermessen des Arztes für die Studienteilnahme kontraindiziert ist. • Dauerhafte Anwendung von systemischen Kortikosteroiden. • Behandlung mit monoclonalen Antikörpern wie Omalizumab oder Mepolizumab. 									
Interventionen und Zahl der Patienten	<p>Intervention: FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI 100/25 µg oder FF/VI 200/25 µg einmal täglich¹⁾. • Geringere Dosis bevorzugt, Eskalation auf die maximal zugelassene Dosis je nach Ansprechen möglich. <p>Kontrolle: Fixkombination ICS/LABA für die inhalative Asthma-Erhaltungstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seretide/Viani Diskus (FP/SALM 250/50 µg oder 500/50 µg) oder Symbicort Turbohaler (BUD/FOR 200/6 µg oder 400/12 µg) zweimal täglich. • Festlegung durch den Prüfarzt; wobei die Therapie mit den jeweils niedrigeren Dosierungen begonnen werden sollte. <p>Die Behandlungsdauer betrug für beide Gruppen 6 Monate (24 Wochen). Der Patienteneinschluss erfolgte konstant verteilt über das ganze Jahr, um den saisonalen Einfluss zu berücksichtigen.</p> <p>Insgesamt 439 Patienten wurden gescreent, 423 randomisiert wovon 420 in die ITT-Population aufgenommen wurden. Im Interventions- und Kontrollarm befanden sich jeweils 210 Patienten.</p> <table border="1" data-bbox="432 1205 1040 1323"> <thead> <tr> <th>Studienpopulation</th> <th>Intervention</th> <th>Kontrolle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisierte Patienten</td> <td>212</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>ITT-Population</td> <td>210</td> <td>210</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u> Alle (ausgenommen Medikamente mit Kontraindikation bei Asthma sowie nicht erlaubte Medikationen). Als Notfallmedikation erhielten die Patienten Salbutamol.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Kortikosteroide (ausgenommen im Falle schwerer Asthmaexazerbationen). • Monoklonale Antikörper Omalizumab und Mepolizumab. <p><u>Therapieanpassungen</u> Während des Studienverlaufes waren in beiden Behandlungsgruppen patientenindividuelle Therapieanpassungen nach Ermessen des Arztes nur in Form von Dosissteigerungen möglich. Ein Wechsel zu einem anderen Produkt führte zum Studienabschluss.</p>	Studienpopulation	Intervention	Kontrolle	Randomisierte Patienten	212	211	ITT-Population	210	210
Studienpopulation	Intervention	Kontrolle								
Randomisierte Patienten	212	211								
ITT-Population	210	210								
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 63 Zentren, davon 43 in Frankreich und 20 in Deutschland.</p> <p>Studiendauer: 9. Juli 2015 – 20. Juli 2017</p>									

Charakteristikum	Beschreibung für Studie Fregate
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt ACT (Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zu Woche 12).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACT (Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zu Woche 24). • Prozentualer Anteil der Patienten mit korrektem Gebrauch der Inhalatoren in den Wochen 12 und 24. <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Trough-FEV1 von Baseline zu Woche 12. • ACT-Gesamtwert ≥ 20 oder Verbesserung ≥ 3 zu Woche 12 und 24. • ACT-Gesamtwert ≥ 20 zu Woche 12 und Woche 24. • Veränderung der einzelnen Itemwerte des ACT von Baseline zu Woche 12 und 24. • Compliance mit der Studienmedikation von Randomisierung zu Woche 12, von Woche 12 bis Woche 24 und von Randomisierung zu Woche 24. • MARS-A zu Randomisierung, Woche 12 und Woche 24. • Patienten mit ≥ 1 schweren Asthmaexazerbation; Anzahl schwerer Asthmaexazerbationen; jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen. • AQLQ(S) (Veränderung von Baseline, Verbesserung um $\geq 0,5$, Anteil an Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,5$). • EQ-5D zu Woche 24. • PASAP-Score zu Woche 12. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE, unerwünschte Arzneimittelreaktionen, SUE von besonderem Interesse, Therapieabbruch aufgrund von SUE, Pneumonien. <p>Post hoc im Studienbericht/Dossier zusätzlich dargestellt ---</p>
Statistische Methoden	<p>Fallzahlplanung Basierend auf primärem Endpunkt (Veränderung im ACT-Gesamtscore zu Woche 12). Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardabweichung von 4,5 Punkten für die Veränderung des ACT-Scores. • Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -1,5 Punkten des ACT-Scores auf Basis einer MID von 3 Punkten. • Zweiseitiges Signifikanzlevel von 0,05. <p>Für eine Power vom $\geq 90\%$ wurde eine Fallzahl von 191 Patienten in jedem Studienarm benötigt.</p> <p>Analysepopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschriebene Population: Gescreente Patienten mit Eintragung in der Studiendatenbank. Relevant für die Abgrenzung der ITT-Population. • ITT-Population: Randomisierte Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Analyse nach Randomisierung. • PP-Population: Randomisierte Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und keine relevanten Protokollverletzungen aufwiesen. • Sicherheitspopulation: Randomisierte Patienten mit ≥ 1 Dosis, analysiert nach tatsächlich erhaltener Behandlung. Relevant für Zusammenfassungen und Sicherheitsdaten. <p>Primäre Analyse im Studienbericht Primärer Endpunkt: Veränderung des ACT Gesamtscores an Woche 12</p> <p><u>Step-down testing procedure</u> <i>Schritt 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Unterlegenheitshypothese:

Charakteristikum	Beschreibung für Studie Fregate
	<ul style="list-style-type: none"> ○ $H_0: P_{FF/VI} - P_{Kontrolle} \leq \delta$ und $H_1: P_{FF/VI} - P_{Kontrolle} > \delta$ ○ Nicht-Unterlegenheitsschwelle: $\delta = -1,5$ Punkte (Nachweis der Nichtunterlegenheit, wenn die untere Grenze des KI der Differenz der Veränderung des ACT zu Baseline von FF/VI vs. Komparatoren über der Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -1,5 Punkten liegt). • 2-seitiges Signifikanzlevel: 0,05. • Modell: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM). <ul style="list-style-type: none"> ○ Berücksichtigung von randomisierte Behandlungsgruppe, Zeitpunkt der Visite (Woche 6 und 12), Baseline-ACT-Gesamtscore, Visite x Behandlung-Interaktion, Baseline-ACT x Visite-Interaktion, Geschlecht, Alter und Patient. ○ Anwendung REML-Schätzung; unstrukturierte Kovarianzstruktur. ○ Keine explizite Imputation fehlender Werte. • Population: ITT-Population. <p><i>Schritt 2:</i> Falls Nichtunterlegenheit gezeigt werden konnte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheitshypothese: <ul style="list-style-type: none"> ○ $H_0: P_{FF/VI}/P_{Kontrolle} = 1$ und $H_A: P_{FF/VI}/P_{Kontrolle} \neq 1$ ○ 2-seitiges Signifikanzlevel: 0,05 ○ Modell: Vergleichbar mit Schritt 1 <p>Sekundäre Analyse im Studienbericht Sekundärer Endpunkt: Veränderung des ACT Gesamtscores an Woche 24.</p> <p><i>Schritt 3:</i> Falls Nicht-Unterlegenheit in Schritt 1 gezeigt werden konnte: Nicht-Unterlegenheit zu Woche 24: Operationalisierung analog zu Schritt 1.</p> <p><i>Schritt 4:</i> Falls nicht-Unterlegenheit des sekundären Endpunktes gezeigt werden konnte: Operationalisierung analog zu Schritt 2.</p> <p>Es waren keine Interimsanalysen geplant.</p> <p>Statistische Auswertungen für das Dossier</p> <p><u>Binäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p><i>Responderanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. • Logistisches Regressionsmodell, Berücksichtigung der Kovariaten Region, Geschlecht, Alter und Behandlungsgruppe. • Adjustierte Analysen zum Gesamt-ACT und Gesamt-AQLQ enthalten den Baselinewert des ACT bzw. AQLQ als Kovariate im Modell. • Ergebnispräsentation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adjustiertes inverses Odds Ratio (95%-KI) und p-Wert; ○ zusätzlich nicht adjustierte inverse Effektschätzer (Odds Ratio, Relatives Risiko und absolute Risikodifferenz) mit korrespondierendem asymptotischen 95%-KI; p-Wert für unadjustiertes Odds Ratio und Risikodifferenz basierend auf Z-Test, p-Wert für unadjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur. <p><i>Schwere Asthmaexazerbationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio der Jahresrate basierend auf Generalised Linear Model unter Annahme einer Poisson-Verteilung mit Log-Link-Funktion und logarithmierter Behandlungszeit als Offset-Variable, adjustiert für Behandlung, Anzahl schwerer Asthmaexazerbationen vor Randomisierung, Geschlecht, Alter und Herkunft. • Zeit bis zum ersten Ereignis basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit randomisierte Behandlung, Geschlecht, Alter und Herkunft als Kovariate. • Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis.

Charakteristikum	Beschreibung für Studie Fregate
	<p><u>Kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von Gruppenunterschieden in der Veränderung zu Baseline unter Verwendung des ANCOVA-Modells. • Darstellung der Differenz der LS-Mittelwerte. <p><u>Binäre Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung des nichtadjustierten Odds Ratios, des nichtadjustierten Relativen Risikos und der nichtadjustierten absoluten Risikodifferenz mit asymptotischem 95%-KI, p-Wert für unadjustiertes Odds Ratio und Risikodifferenz basierend auf Z-Test, p-Wert für unadjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur. <p>Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, sofern die Subgruppe aus ≥ 10 Personen bestand bzw. eine Subgruppe bei binären Endpunkten ≥ 10 Patienten mit dem Ereignis enthielt. Für Subgruppenanalysen wurden die gleichen Kovariablen wie in den jeweiligen Gesamtanalysen verwendet und zusätzlich die Variable Subgruppe und der Interaktionsterm Subgruppe x Behandlung als Kovariaten einbezogen.</p>
Subgruppenanalysen¹	<p>A priori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Land (Deutschland, Frankreich) • Anzahl schwerer Asthmaexazerbationen im Jahr vor Randomisierung (0, ≥ 1) • Raucherstatus (Raucher, ehemaliger Raucher, niemals Raucher) • Alter (≤ 50, > 50 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Jahreszeiten (Frühling, Sommer, Herbst, Winter) <p>Post hoc</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACT-Score (< 17; ≥ 17)

¹⁾ Diese Dosis entspricht der in Dossier und Studienbericht angegebenen Dosis von FF/VI 92/22 μg oder FF/VI 184/22 μg , die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird.

FF/VI 100/25 μg ist vergleichbar mit niedrig- bis mitteldosiertes Fluticasonpropionat/Salmeterol; FF/VI 200/25 μg ist vergleichbar mit hochdosiertem Fluticasonpropionat/Salmeterol;

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; ANCOVA: Analysis of Covariance; AQLQ(S): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; BUD: Budesonid; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FEV1: Einsekundenkapazität; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; FOR: Formoterol; FP/SALM: Fluticasonpropionat/Salmeterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LS: Least Squares; MARS-A: Medication Adherence Report Scale for Asthma; MID: Minimal Important Difference; PASAP: Patient Satisfaction and Preference; REML: Restricted Maximum Likelihood; SABA: kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

2.2.4 Studie HZA113091

Tabelle 5: Charakterisierung Studie HZA113091

Charakteristikum	Beschreibung für Studie HZA113091
Design	<p>Multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI 100/25 μg einmal täglich gegenüber FP/SALM 250/50 μg zweimal täglich über 24 Wochen zur Behandlung des persistierenden Bronchialasthmas bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter.</p> <p>Es wurden Patienten mit unzureichender Lungenfunktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses rekrutiert, die ICS in mittleren Dosen in Form einer Mono- oder Kombinationstherapie erhielten.</p> <p>Das primäre Zielkriterium der Studie war der gewichtete Mittelwert des seriell über 24 Stunden gemessenen FEV1 am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase.</p>

Charakteristikum	Beschreibung für Studie HZA113091
	<p>Die Studie gliederte sich in folgende Abschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Visite 1) • Vierwöchiges Run-In (Absetzen der gegenwärtigen Asthmamedikation; stattdessen Behandlung mit FP 250 µg zweimal täglich und Salbutamol/Albuterol nach Bedarf zur Asthmakontrolle). • Randomisierung und Behandlungsperiode (24 Wochen mit Visiten zu Woche 4, 8, 16 und 24). • Follow-up (nach 1 Woche).
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien für die Screeningphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten ≥ 12 Jahre oder ≥ 18, falls lokale Bestimmungen oder der Zulassungsstatus einer Studienmedikation die Aufnahme von Minderjährigen untersagen. • Asthadiagnose nach Definition des National Institutes of Health seit ≥ 12 Wochen vor Screening. • FEV1 am Abend: ≥ 40 und ≤ 85 % des erwarteten Sollwerts (vor Bronchodilatator) auf Basis des NHANES III. • ≥ 12 % und 200ml Reversibilität des FEV1 innerhalb von 10–40 Minuten nach 2–4 Inhalationen Salbutamol/Albuterol (oder gleichwertige Kombination) an Visite 1. • Dauerhafte Anwendung von ICS für mindestens 12 Wochen vor Visite 1, bei Erhaltung einer mittleren Dosis innerhalb der letzten 4 Wochen. • Bei Frauen: falls gebärfähig Ausschluss einer Schwangerschaft und Verwendung von Empfängnisverhütungsmethoden. • Patienten mussten in der Lage sein, für die Dauer der Studie die aktuelle SABA-Behandlung durch einen Albuterol/Salbutamol-Inhalator zur Screening-Visite zu ersetzen und Albuterol/Salbutamol mindestens 6 Stunden vor den Lungenfunktions-tests nicht anzuwenden <p>Wesentliche Ausschlusskriterien für die Screeningphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliches Asthma innerhalb der letzten 5 Jahre (definiert als Asthma-Episode, die intubationspflichtig war und/oder mit Hyperkapnie, Atemstillstand oder hypoxischen Anfällen einherging). • Mikrobiologisch nachgewiesene oder vermutete bakterielle oder virale Infektion der oberen oder unteren Atemwege, der Nasennebenhöhlen oder des Mittelohrs, welche a) nicht innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 abgeklungen ist und zu einer Änderung des Asthmanagements führte oder b) nach Ansicht des Prüfarztes den Asthma-Status oder die Teilnahmefähigkeit des Patienten an der Studie beeinflussen könnte. • Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder einen Krankenhausaufenthalt über Nacht mit zusätzlicher Asthmatherapie in den letzten 12 Wochen vor Visite 1 erforderten. • Gegenwärtige Begleiterkrankungen der Atemwege oder andere klinisch signifikante Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Patientensicherheit während der Studie gefährden oder die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnten. • Visueller Nachweis von Kandidose. • Schwere Milchproteinallergie oder spezifische Überempfindlichkeit gegenüber einem der Studienmedikamente. • Verabreichung verschreibungspflichtiger oder nicht verschreibungspflichtiger Medikamente, die den Verlauf des Asthmas signifikant beeinflussen oder mit Studienmedikamenten interagieren würden, Immunsuppressiva sowie CYP3A4-Inhibitoren. • Gegenwärtige Raucher oder ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren sowie Inhalation von Tabakwaren in den letzten 3 Monaten. • Arbeiter mit Nachtschichten innerhalb von 1 Woche vor Visite 1 bis Abschluss der Studie.

Charakteristikum	Beschreibung für Studie HZA113091				
	<p>Zum Abschluss der Run-in-Phase (Visite 2) mussten die Patienten folgende Randomisierungskriterien erfüllen, um in die Behandlungsphase aufgenommen zu werden:</p> <p>Einschlusskriterien für die Randomisierung Abendlicher FEV1-Wert zwischen ≥ 40 und ≤ 85 % des erwarteten Sollwerts (vor Bronchodilatator).</p> <p>Ausschlusskriterien für die Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikant abnormaler Labortest bei Visite 1 nach Einschätzung des Prüfarztes, der nach Wiederholung immer noch abnormal ist. • Signifikante Auffälligkeiten im 12-Kanal-EKG bei Visite 1. • Änderungen in der Asthmamedikation während der Run-in-Phase (mit Ausnahme der Run-in-Medikation FP 250 µg zweimal täglich und Albuterol/Salbutamol-Inhalationsaerosol, das bei Visite 1 zur Verfügung gestellt wurde). • Visueller Nachweis von Kandidose zu Randomisierung (Visite 2). • Mikrobiologisch nachgewiesene oder vermutete bakterielle oder virale Infektion der oberen oder unteren Atemwege, der Nasennebenhöhlen oder des Mittelohrs während der Run-In-Phase, welche zu einer Änderung des Asthmanagements führte oder nach Ansicht des Prüfarztes den Asthma-Status oder die Teilnahme-fähigkeit des Patienten an der Studie beeinflussen könnte. • Schwere Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mind. 3 Tage erforderten oder einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfallbehandlung mit Einsatz systemischer Kortikosteroide zwischen Visite 1 und 2. 				
Interventionen und Zahl der Patienten	<p>Interventionsgruppe: FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI 100/25 µg einmal täglich (abends) zur Inhalation via NDPI. • Placebo zweimal täglich (morgens und abends) via ACCUHALER™/DISKUS™. <p>Kontrollgruppe: FP/SALM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo einmal täglich (abends) zur Inhalation via NDPI. • FP/SALM 250/50 µg zweimal täglich (morgens und abends) via ACCUHALER™/DISKUS™. <p>Die Behandlungsdauer betrug für die Interventions- und Kontrollgruppe 24 Wochen.</p> <p>Es wurden 1564 Patienten für den Studieneinschluss untersucht, von denen 623 im Screening ausgeschlossen wurden. Weitere 135 Patienten wurden während der Run-In-Phase vor Randomisierung ausgeschlossen. Damit beläuft sich die randomisierte Population auf 806 Patienten, die die ITT-Population bildet.</p> <table border="1" data-bbox="432 1458 967 1536"> <thead> <tr> <th>Interventionsgruppe</th> <th>Kontrollgruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N=403</td> <td>N=403</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Therapieanpassungen</u> In den eingereichten Unterlagen sind keine Therapieanpassungen beschrieben.</p> <p><u>Begleitmedikation</u> Siehe Anhang 1.</p> <p>Als Notfallmedikation wurde den Patienten Salbutamol/Albuterol zur Verfügung gestellt.</p>	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	N=403	N=403
Interventionsgruppe	Kontrollgruppe				
N=403	N=403				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 65 Studienzentren screenen Patienten. Aus 64 Studienzentren in den USA, Argentinien, Chile, Niederlande, Philippinen, und Südkorea wurden Patienten randomisiert.</p> <p>Studiendauer 16. Juni 2010 (erster Patient erste Visite) – 27. Juli 2011 (letzter Patient letzte Visite)</p>				

Charakteristikum	Beschreibung für Studie HZA113091
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Gewichteter Mittelwert des seriell über 24 Stunden gemessenen FEV1 am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Erhebungen des seriell gemessenen FEV1 an Tag 168 (Woche 24). • Zeit bis zum Einsetzen eines Effekts durch den Bronchodilatator zu Visite 2. • Gewichteter Mittelwert der seriellen FEV1 über 0–4 Stunden nach der Dosis an Tag 0 und an Tag 168. • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 12 und 24 Stunden eine Veränderung im FEV1 um $\geq 12\%$ und ≥ 200 ml von Baseline an Tag 168 erreichen. • Veränderung von Baseline zu Tag 168 im niedrigsten Messwert des FEV1 in der klinischen Visite. <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • AQLQ(+12) • ACT • EQ-5D • Ungeplante Arztbesuche, Besuch einer Notaufnahme und Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schweren Exazerbationen innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsphase. • Vitalfunktionen (Blutdruck und Puls) zu allen Studienvisiten. • Cortisol-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin zu Studienbeginn und Ende der 24-wöchigen Behandlungszeit in einem Patienten-Subset. • Leberfunktion zu Visite 1, 4 und 6 / vorzeitiges Ausscheiden. <p>Post hoc im Studienbericht / Dossier zusätzlich dargestellt ---</p>
Statistische Methoden	<p>Fallzahlplanung Basierend auf primärem Endpunkt: Gewichteter Mittelwert des seriell über 24 Stunden gemessenen FEV1 am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwarteter Unterschied zwischen den Gruppen im gewichteten mittleren FEV1 über 24 Stunden: 80 ml. • Erwartete Standardabweichung: 325 ml. • Signifikanzniveau (2-seitig): 0,05. • Power: 90 %. • Benötigte Fallzahl in der Primären Analysepopulation: N=696. • Erwartete Dropout-Rate: 15 %. • Benötigte Fallzahl in der ITT-Population: N=820. <p><u>ITT-Population</u> Alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Primäre Analyse des Studienberichts</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Gruppenvergleich des gewichteten mittleren FEV1 über 24 Stunden zum Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase zwischen den Gruppen FF/VI 100/25 μg vs. FP/SALM 250/50 μg. • Gewichteter mittlerer FEV1 über 24 Stunden berechnet als AAUC dividiert durch das entsprechende Zeitintervall vom ersten nicht-fehlenden Zeitpunkt bis zum letzten nicht-fehlenden Zeitpunkt. • Bei mindestens einer fehlenden Beobachtung zwischen zwei nicht-fehlenden Beobachtungen wird der Wert / werden die Werte zwischen den beiden nicht-fehlenden Werten linear interpoliert.

Charakteristikum	Beschreibung für Studie HZA113091
	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnungsmodell für primäre Analyse: ANCOVA mit den Kovariablen FEV1 zu Baseline, Region, Geschlecht und Behandlungsgruppe. • Test auf Überlegenheit: Zweiseitiges Testen mit 5%-Signifikanzlevel: <ul style="list-style-type: none"> ○ $H_0: P_{FF/VI}/P_{FP/Salmeterol} = 1$ ○ $H_A: P_{FF/VI}/P_{FP/Salmeterol} \neq 1$ • Kenward-Roger-Methode zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner und zur Korrektur von Bias in der geschätzten Varianz-Kovarianz der fixen Effekte. <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte sollten nur bei signifikanten Ergebnissen der primären Analyse getestet werden.</p> <p>Statistische Auswertungen für das Dossier</p> <p>Die Analysen zu EQ-5D-VAS wurden analog zum ursprünglich definiertem Vorgehen analysiert (ANCOVA mit Kovariablen Baseline, Region, Geschlecht, Alter und Behandlungsgruppe).</p> <p>Die Responderanalysen für die Endpunkte ACT ≥ 20, Veränderung im ACT zu Baseline um ≥ 3 und Veränderung im AQLQ-Gesamtwert sowie in den einzelnen Domänenwerten zu Baseline um $\geq 0,5$ wurden mit einem logistischen Regressionsmodell ausgewertet. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Nonresponder gewertet.</p> <p>Odd Ratios und Relative Risiken wurden zudem invers dargestellt. Für das nicht-adjustierte inverse Odds Ratio und die nicht-adjustierte absolute Risikodifferenz wurden p-Werte aus dem Z-Test ermittelt. Für das nicht-adjustierte inverse Relative Risiko wurden die p-Werte mittels Yates' kontinuieritätskorrigiertem Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p>Für die folgenden Endpunkte wurden für das Dossier zusätzliche Post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern eine Subgruppe aus ≥ 10 Patienten bestand bzw. eine Subgruppe bei binären Endpunkten ≥ 10 Patienten mit Ereignis umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-VAS • ACT zu Woche 24 • AQLQ zu Woche 24 • Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen, Asthma-bezogener Notfallversorgung und Hospitalisierungen. • Anteil von Patienten mit (S)UE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation oder Studienabbruch führten, UE von besonderem Interesse. <p>Die Kovariable „Region“ wurde in den Dossier-Auswertungen in „Europa und Nordamerika“ und „Rest der Welt“ aufgeteilt. Die Subgruppenanalysen enthalten neben den Variablen der Gesamtanalyse zusätzlich die Subgruppe und den zugehörigen Interaktionsterm als weitere Kovariablen.</p>
Subgruppenanalysen	<p>A priori</p> <p>Laut SAP waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Gleichzeitig wird beschrieben, dass Auswertungen getrennt nach Ländern für Charakteristika der Studienpopulation und für den primären Wirksamkeitsendpunkt dargestellt werden.</p> <p>Zusätzlich werden laut SAP Interaktionen mit der Behandlung für alle Kovariablen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 10 % untersucht. Das weitere Vorgehen bei signifikanten Interaktionen ist nicht spezifiziert.</p> <p>Post hoc für das Dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (≤ 50; > 50 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Region (Europa/Nordamerika; Rest der Welt) • Baseline-ACT-Wert (< 20; ≥ 20)

Abkürzungen: AAUC: Area Under the Curve; ACT: Asthma Control Test; ANCOVA: Analysis of Covariance; AQLQ(12+): Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FEV1: Einsekundenkapazität; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; FP: Fluticasonpropionat; FP/SALM: Fluticasonpropionat/Salmeterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NPDl: Novel Dry Powder Inhaler; PP: Per-Protokoll; SABA: kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SAP: statistischer Analyseplan; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

2.3 Endpunkte

2.3.1 In der Bewertung berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU als patientenrelevant eingestuften Endpunkte sind mit Angabe der Berücksichtigung in der Studienbewertung in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: In der Bewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Bewertung berücksichtigt
Todesfälle jeglicher Ursache	Mortalität	•	•
Schwere Asthmaexazerbation	Morbidität	•	•
Notfallmedikation		•	-
ACT		•	•
AQLQ	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•
EQ-5D-VAS		•	• ¹⁾
UE	Sicherheit	•	•
SUE		•	•
Studienabbruch aufgrund von (S)UE		•	•
(S)UE von besonderem Interesse		•	•
Pneumonie		•	•
Hospitalisierung		•	•

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und für die Studienbewertung berücksichtigt.

- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

¹⁾ Berücksichtigung des Endpunktes in der Kategorie Morbidität.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Abweichend von der Einschätzung des pU wird der Endpunkt Notfallmedikation für die Studienbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Der Endpunkt Notfallmedikation wurde über die Anzahl der Salbutamol-Inhalatoren, die von den Apotheken abgegeben wurden, erhoben. Der Nachweis der Validität des Endpunktes Notfallmedikation in der vorliegenden Operationalisierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (z. B. Atemnot, Engegefühl) liegt nicht vor.

2.3.2 Charakterisierung der Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Todesfälle
Operationalisierung	<p>Das Auftreten von Todesfällen jeglicher Ursache wurde während der Studien im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst.</p> <p><u>Erhebungszeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Screening bis Woche 52. • Studie 201378: Screening bis Woche 24 plus eine Woche Follow-Up. • Studie Fregate: Baseline bis Woche 24. • Studie HZA113091: Tag der ersten Dosis bis Woche 24 + eine Woche Follow-Up.
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Der Anteil an Todesfällen stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar und wird in der Studienbewertung herangezogen.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	ACT
Operationalisierung	<p>Das Instrument Asthma Control Test (ACT) wurde entwickelt, um eine einfache Einschätzung der Therapiekontrolle des Asthmas zu ermöglichen und um Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma zu identifizieren.</p> <p><u>Erhebungsmethodik</u> Der ACT besteht aus 5 vom Patienten zu beantwortenden Fragen, die die Asthmakontrolle während der vergangenen 4 Wochen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkungen bei Arbeit, Schule/Studium oder zu Hause durch Asthma • Kurzatmigkeit • Schlafbeeinträchtigung aufgrund Asthmabeschwerden • Einsatz von Notfallmedikamenten • Asthmakontrolle <p>Die Summe aller Antworten bildet den Gesamtscore mit einer Spanne von 5 bis 25 Punkte, wobei höhere Scorewerte eine bessere Asthmakontrolle abbilden. Abhängig von der jeweiligen Studie erfolgte die Erhebung entweder elektronisch bei jeder Visite oder telefonisch.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Baseline, Woche 12, 24, 40 (telefonisch) und Woche 52 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie 201378: Baseline und Behandlungsende (nach 24 Wochen oder bei frühzeitigem Abbruch). • Studie Fregate: Screening, Baseline, Woche 6 (telefonisch), Woche 12, Woche 18 (telefonisch) und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie HZA113091: Screening, Baseline, Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch.

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u></p> <p>Die Ergebnisse wurden mittels verschiedener Responderanalysen ausgewertet.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Responsekriterium: Verbesserung des ACT-Gesamtscores um ≥ 3 im Vergleich Baseline zu Woche 24 bzw. Woche 52 (alle Studien). Der pU bezieht sich dabei auf eine Publikation von Schatz et al. (2009), in der eine MID von 3 für den ACT abgeleitet wurde [14]. 2. Responsekriterium: Erreichen eines ACT-Gesamtscores von ≥ 20 zu Woche 24 bzw. Woche 52 (Studien SLS Asthma, Fregate, HZA113091). Der pU gibt an, dass ein ACT-Wert ≤ 19 unkontrolliertes Asthma beschreibt, wofür er eine Validierungsstudie als Begründung heranzieht [13]. 3. Responsekriterium: Erreichen eines ACT-Gesamtscores von ≥ 20 oder Verbesserung um ≥ 3 im Vergleich zu Baseline (Studien SLS Asthma, Fregate).
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Beim ACT handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der Asthmakontrolle, für das mittlerweile Übersetzungen in eine Vielzahl von Sprachen existieren [1]. Die Entwicklung des Fragebogens und der Itemauswahl basierte auf der Einschätzung von 471 Asthmapatienten [13]. In einer Validierungsstudie mit 313 Asthmapatienten zeigte die Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs alpha = 0,85) und eine gute Test-Retest-Reliabilität (0,77) [15]. Zudem wurde der ACT hinsichtlich der Konstrukt-, Kriteriumsvalidität und Veränderungssensitivität untersucht. Der ACT ermöglicht eine Unterscheidung zwischen Patienten, die eine intensivierete Therapie benötigen und jenen, die keine Umstellung der Therapie benötigen. Vergleiche zum ACQ (Asthma Control Questionnaire), zu FEV1, zur Einschätzung des Arztes bzgl. Therapiebedürftigkeit und dem Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) zeigen statistisch signifikante Korrelationen. Veränderungen in den entsprechenden Vergleichsinstrumenten korrelierten mit Veränderungen im Score des ACT mit -0,81 für ACQ, 0,44 mit der Einschätzung des Arztes und 0,29 mit FEV1. Weitere Untersuchungen zeigen, dass der ACT auch zur telefonischen Befragung herangezogen werden kann [16].</p> <p>Anhand unterschiedlicher Patientenpopulationen bestimmten die beiden oben genannten Studien (N=471 bzw. N=313) Schwellenwerte für ein kontrolliertes Asthma mittels Sensitivität und Spezifität, wobei die Arzteinschätzung der allgemeinen Asthmakontrolle als Referenz herangezogen wird [13,15]. Die größte Fläche unter der ROC und damit bestmögliche Kombination von Sensitivität und Spezifität erzielte in beiden Studien ein ACT-Score von 19. Folglich kann bei Werten ≥ 20 von einem kontrollierten Asthma ausgegangen werden.</p> <p>Die klinische Relevanzschwelle wurde anhand von vier Asthmastudienpopulationen (N=4.118) ermittelt, die sich im Hinblick auf Patientencharakteristika (z. B. erstmaliger Besuch beim Facharzt; seit mindestens 6 Monaten in Behandlung bei einem Facharzt), Umstände und Art der Datenerhebung (telefonisch oder bei Arztbesuch) unterschieden. Hierfür wurden verschiedene Verfahren (verteilungs- und ankerbasiert) sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt herangezogen. In der Gesamtschau wurde ein Unterschied von 3 Punkten sowohl zwischen Gruppen als auch innerhalb eines Patienten über die Zeit als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung ermittelt [14].</p> <p>Zusammenfassend wird der ACT als valide und patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Studienbewertung herangezogen. Der vom pU verwendete Schwellenwert von 3 Punkten für eine klinisch relevante Veränderung wird als geeignetes Responsekriterium eingeschätzt. Der Schwellenwert von 19 für unzureichend kontrolliertes Asthma ist nachvollziehbar hergeleitet, wodurch die Operationalisierung „Anteil von Patienten mit ACT-Score von ≥ 20“ als adäquat für die Studienbewertung beurteilt wird. Die Operationalisierung „ACT-Score von ≥ 20 oder einer Veränderung um ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline“ erscheint damit ebenfalls adäquat.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	Gleichzeitig ist zu beachten, dass es sich bei dem Endpunkt „ACT-Score von ≥ 20 oder einer Veränderung um ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline“ um einen kombinierten Endpunkt handelt.
Endpunkt	Schwere Asthmaexazerbation
Operationalisierung	<p>Eine schwere Asthmaexazerbation wurde in den Studien wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Verschlechterung des Asthmas, welche eine <u>Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden</u> (Tabletten, Suspension oder Injektion) <u>oder mit einem Antibiotikum</u> erforderte oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika einherging. • Studien Fregate, HZA113091 und 201378: Verschlechterung des Asthmas, welche eine <u>Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden</u> (Tabletten, Suspension oder Injektion) <u>für mindestens 3 Tage</u> erforderte oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme mit systemischen Kortikosteroiden aufgrund des Asthmas einherging. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: während der gesamten Studie über elektronische Patienten-akte erfasst. • Studie 201378: zu jeder Visite von Screening bis Behandlungswoche 24 (ab Behandlungsbeginn alle 4 Wochen) plus eine Woche Follow-Up. • Studie Fregate: zu jeder Visite (alle 6 Wochen) von Baseline bis Behandlungsende (zu Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch). • Studie HZA113091: zu jeder Visite (alle 4 Wochen) ab Tag der ersten Dosis bis Woche 24 plus eine Woche Follow-Up. <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahresrate (Studien SLS Asthma und Fregate) • Anteil schwerer Exazerbationen (Studien Fregate, Studie 201378 und HZA113091) • Zeit bis zur ersten Exazerbation (Studien SLS Asthma und Fregate)
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Erhebung der Asthmaexazerbationen wurde im Dossier bzw. den Studiendokumenten nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Während aus den Unterlagen der SLS Asthma hervorgeht, dass die Daten aus den elektronischen Patientenakten gewonnen wurden, ist für die anderen drei Studien unklar, ob die Erhebung anhand von Patientenangaben (mit oder ohne Unterstützung durch Patiententagebücher) oder basierend auf der Krankenakte erfolgte.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Schwere Exazerbationen sind patientenrelevant. Der Endpunkt wird für die Bewertung herangezogen. Die Erhebung in der SLS Asthma wird als valide eingeschätzt. Die Datenerhebung in den Studien 201378, Fregate und HZA113091 kann hinsichtlich der Validität der Erhebung nicht abschließend beurteilt werden. Bei der Ergebnisinterpretation ist die leicht unterschiedliche Operationalisierung in den Studien zu beachten.</p>
Endpunkt	EQ-5D-VAS
Operationalisierung	<p>Die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Baseline und Woche 52 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie 201378: nicht erhoben. • Studie Fregate: Baseline und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch.

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> Studie HZA113091: Baseline und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. <u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u> Veränderung zu Baseline: Differenz der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen.
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die EQ-5D-VAS wird als valide und patientenrelevant eingestuft. Im Dossier liegen keine Angaben zur klinischen Relevanz von Gruppenunterschieden vor. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Gruppenunterschiede wurden daher für die Studienbewertung bei signifikanten Ergebnissen Hedges' g berechnet und die Irrelevanzschwelle von 0,2 angewendet. Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p>
Endpunkt	Hospitalisierung
Operationalisierung	<p>Hospitalisierungen wurden in den Studien wie folgt erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> SLS Asthma: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Hospitalisierungen, Tagesanzahl der Hospitalisierungen; Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Asthma und Tagesanzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Asthma. HZA113091: Hospitalisierungen wurden als ungeplante Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen wegen schwerer Asthmaexazerbationen oder weiterer asthmabezogener Ereignisse dokumentiert (Anzahl der Tage auf einer Station oder in der Notaufnahme eines Krankenhauses). <p>In den Studien 201378 und Fregate wurden Hospitalisierungen zwar im Rahmen der Sicherheitsbewertung (siehe SUE) erfasst, aber nicht als separater Endpunkt ausgewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SLS Asthma: zu jeder Visite während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums. Studie HZA113091: zu Baseline, jeder Studienvisite und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung während des Behandlungszeitraums Gesamttagesanzahl
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Hospitalisierungen sind patientenrelevant. Der Endpunkt wird in der Studienbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass Hospitalisierungseignisse auch in den Endpunkten SUE und schwere Exazerbationen abgebildet sind. Bei Betrachtung der absoluten Häufigkeiten der Hospitalisierung muss der Ort der Studiendurchführung berücksichtigt werden, da Hospitalisierungen u. a. vom Gesundheitssystem abhängig sind. Die Studie HZA113091 wurde in unterschiedlichen Ländern (USA, Argentinien, Chile, Niederlande, Philippinen und Südkorea) und die SLS Asthma in Südengland durchgeführt.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	AQLQ
Operationalisierung	<p>Die Lebensqualität wurde anhand des standardisierten Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)) für Erwachsene (in den Studien SLS Asthma und Fregate) bzw. anhand des AQLQ(12+) für Patienten ab 12 Jahren (in den Studien 201378 und HZA113091) erhoben.</p> <p>Die Fragebögen bestehen aus 32 Fragen und bilden folgende vier Domänen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung der Aktivität (11 Items) • Asthmasymptomatik (12 Items) • Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand (5 Items) • Einfluss von Umweltreizen (4 Items) <p>Beide Fragebogenversionen unterscheiden sich nur in einer Frage der Domäne Einschränkung der Aktivität (Arbeitsbezogene Einschränkung vs. Arbeits-/Schulbezogene Einschränkung).</p> <p>Die Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr starke Beeinträchtigung bis 7 = keine Beeinträchtigung). Die Fragen beziehen sich auf die letzten 2 Wochen. Der jeweilige Domänenscore ist der Mittelwert der Items in der entsprechenden Domäne. Der AQLQ-Gesamtscore (Skala 1–7) berechnet sich als Mittelwert aller 32 Antworten.</p> <p>Hinsichtlich der klinischen Relevanz einer Verbesserung im AQLQ-Gesamtscore verweist der pJ auf die Studie von Juniper et al. (1994), in der 0,5 als kleinste vom Patienten wahrnehmbare Änderung ermittelt wurde.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Baseline, Woche 24 (telefonisch), Woche 52 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie 201378: Baseline und Behandlungsende (nach 24 Wochen oder bei frühzeitigem Abbruch). • Studie Fregate: Baseline und Behandlungsende (nach 24 Wochen oder bei frühzeitigem Abbruch). • Studie HZA113091: Baseline und Behandlungsende (nach 24 Wochen oder bei frühzeitigem Abbruch). <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u></p> <p>Die Ergebnisse zum AQLQ(S) bzw. AQLQ(12+) wurden mittels Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Verbesserung im Gesamtscore von $\geq 0,5$ Einheiten im Vergleich zu Baseline an Woche 52 (SLS Asthma) oder an Woche 24 (Studien 201378, Fregate, HZA113091) aufwiesen.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des AQLQ ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Die standardisierte Version AQLQ(S) zur Bestimmung der Lebensqualität erwachsener Patienten mit Asthma stellt eine Weiterentwicklung des AQLQ dar, in der die Fragen der Domäne „Einschränkung der Aktivität“ im Vergleich zur Originalversion standardisiert wurden. Eine Besonderheit des Original-AQLQ war, dass 5 der Fragen der Aktivitätsdomäne patientenspezifisch waren: bei der ersten Erhebung sollte der Patient 5 Aktivitäten identifizieren, die er regelmäßig durchführte und die aufgrund von Asthma mit Einschränkungen verbunden waren. Diese 5 Aktivitäten blieben für diesen Patienten bei den Folgerhebungen konstant.</p> <p><u>Originalversion AQLQ</u></p> <p>Die Originalversion des AQLQ wurde 1992 entwickelt [9] und bei Asthmapatienten zwischen 16 und 60 Jahren (n=39) validiert [10]. Basierend auf den Longitudinaldaten von 39 erwachsenen Patienten wurde ankerbasiert einer Veränderung durch die</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität

Patienten eine MID von 0,5 Punkten für den AQLQ-Gesamtscore abgeleitet [11]. Bei dem Anker handelte es sich um eine 15-Punkt-Skala (-7 bis 7), auf der der Patient eine globale Einschätzung hinsichtlich einer Verschlechterung bzw. einer Verbesserung im Vergleich zur vorangegangenen Visite vor 4 Wochen vornahm. Die 39 Patienten beantworteten die Fragebögen (AQLQ und globale Einschätzung) zu drei Zeitpunkten (Visite 1, 2 und 3); daraus ergaben sich 2 Perioden, für die Veränderungen geschätzt wurden (Visite1 bis Visite 2 und Visite 2 bis Visite 3). Basierend auf den 39 Patienten lagen insgesamt 76 globale Einschätzungen zu einer Veränderung vor. Von den 76 Angaben zeigte sich bei 38 Angaben keine Veränderung in der globalen Einschätzung. Fünfzehnmal wurde eine Verschlechterung (geringfügig: n=5; moderat: n=9; stark: n=1) und 23-mal eine Verbesserung (geringfügig: n=5; moderat: n=14; stark: n=4) angezeigt. Die geringfügige Veränderung stellt den Anker für die AQLQ-MID dar.

Weitere Informationen in Bezug auf eine MID können einer Publikation entnommen werden, die sich vorrangig mit dem verteilungsbasierten Kriterium von einem Standardmessfehler (SEM) zur Ableitung klinisch relevanter Veränderungen bei Lebensqualitätsfragebögen für Asthma beschäftigt [17]. Anhand der Längsschnittdaten von 198 ambulanten Patienten, die gleichzeitig Teilnehmer einer großen randomisierten kontrollierten Studie waren, wurden Schwellenwerte auf Basis 1 SEM für die Domänen Einschränkung der Aktivität, Asthmasymptomatik und Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand bestimmt. Die Werte für die einzelnen Domänen (0,40, 0,35 und 0,61 Punkte) sind ähnlich zu der von Juniper et al. ermittelten MID von 0,5 Punkten. Für den Gesamtscore wurde in dieser Studie keine MID abgeleitet.

AQLQ(S)

Die Validität des AQLQ(S) wurde anhand von 40 Asthmapatienten untersucht [8]. Dabei konnte eine gute Reliabilität des Gesamtscores (ICC 0,96) und der einzelnen Domänen (ICC 0,82–0,94) bestätigt werden. Das Instrument zeigte sich in der Lage, Veränderungen über die Zeit zu erkennen und zwischen Patientengruppen mit stabiler Erkrankung und veränderter Erkrankung zu unterscheiden. Die Konstruktvalidität wurde basierend auf Querschnitts- und Longitudinaldaten dieser Patienten untersucht und dabei ausreichende Korrelationen des AQLQ(S) mit 2 Summenscores des SF 36 (Physical health component summary score, Mental health component summary score) sowie mit Asthmasymptomen erzielt.

AQLQ(12+)

Die Gütekriterien der für Patienten ab 12 Jahren gering modifizierten Fragebogen-version AQLQ(12+) wurden anhand der Daten aus 2 klinischen Studien mit Patienten (N=2423) zwischen 12–80 Jahren untersucht, die keine ausreichende Asthmakontrolle aufwiesen [12]. Der Anteil der Patienten < 18 Jahren betrug in der Stichprobe 9 % (n=216). Die interne Konsistenz war zwischen den Patientengruppen der < 18-Jährigen (Cronbach alpha: Gesamtscore 0,97; Domänen 0,77–0,95) und Patienten ≥ 18 Jahre (Cronbach alpha: Gesamtscore 0,97, Domänen 0,82–0,94) vergleichbar. Analog zum AQLQ(S) wurde die Konstruktvalidität der AQLQ(12+)-Domänen und des Gesamtscores anhand der Korrelationen mit anderen Parametern des klinischen Asthma-Status bestimmt und dabei konsistent über beide Altersgruppen die Validität des AQLQ(12+) gezeigt (Pearson Korrelationskoeffizienten des Gesamtscores basierend auf Longitudinaldaten beider Studienpopulationen und beider Altersgruppen: 0,1 bis 0,3 für FEV1%, 0,2 bis 0,4 für PEF, -0,3 bis -0,5 für Asthmasymptome, -0,3 bis -0,4 für nächtliches Er-wachen, -0,2 bis -0,4 für Notfallmedikation).

Zusammenfassung

Zusammenfassend werden basierend auf den vorliegenden Daten die Fragebogen-versionen AQLQ(S) und AQLQ(12+) als valide eingestuft, um die Lebensqualität bei Asthmapatienten zu erheben. Zwar wurde der AQLQ(S) an nicht ausreichend großen Patientengruppen (N=39 bzw. N=40) untersucht, jedoch wird von einer Übertragbarkeit der Validierungsergebnisse von AQLQ(12+) auf AQLQ(S) ausgegangen, da sich die beiden Fragebogenversionen nur in einem sehr geringen Ausmaß (in einer Frage der

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Domäne Ein-schränkung der Aktivität [Arbeitsbezogene Einschränkung vs. Arbeits-/ Schulbezogene Einschränkung]) unterscheiden.</p> <p>Kritisch ist anzumerken, dass die Ableitung der ankerbasierten Responderschwelle von 0,5 nur auf einer Studie [11] mit 39 Patienten basiert, bei denen die AQLQ-Originalversion von 1992 eingesetzt wurde. Unter Verwendung von 1 SEM als verteilungsbasiertes Kriterium wurden in einer weiteren Studie [17] mit 198 ambulanten Patienten für die Einzeldomänen zwar ähnliche Werte für die AQLQ-Originalversion ermittelt. Allerdings ist zu beachten, dass die SEM ein Präzisionsmaß ist und sich an der Güte des Instruments orientiert. Damit bildet sie die untere Grenze für detektierbare Veränderungen über zufällige Messschwankungen hinaus ab, wobei fraglich ist, ob dies bereits einer klinischen Relevanz entspricht. Untersuchungen zur MID für die aktuellen Versionen AQLQ(S) und AQLQ(12+) liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund der resultierenden Unsicherheiten wird die MID als nicht ausreichend validiert beurteilt. Die Responderanalysen mit 0,5 als Responderschwelle werden daher für die vorliegende Studienbewertung nicht herangezogen und nur ergänzend dargestellt. Es werden die Analysen zur mittleren AQLQ-Veränderung in der Studienbewertung berücksichtigt. Bei signifikanten Ergebnissen wird das Hedges' g berechnet und die Irrelevanzschwelle von 0,2 angewendet.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	UE
Operationalisierung	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde in den Studien definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation steht, ungeachtet dessen, ob es im direkten Zusammenhang mit dem Medikament steht oder nicht.</p> <p>Das schließt jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), Symptom oder jede Krankheit (neu aufgetreten oder sich verschlechtert) ein, das oder die zeitlich mit der Behandlung in Verbindung steht. Mangelnde Wirksamkeit oder Versagen der erwarteten pharmakologischen Wirkung wurden per se nicht als UE angesehen. Jedoch wurden Anzeichen und Symptome und/oder klinische Folgen, die sich aus der mangelnden Wirksamkeit ergaben, berichtet, wenn sie die Definition eines UE oder schwerwiegenden UE (SUE) erfüllten. Progression, Anzeichen oder Symptome der untersuchten Krankheit gelten nicht als UE, es sei denn, sie sind für den Zustand des Patienten schwerer als erwartet.</p> <p>Die UE wurden durch den Prüfarzt hinsichtlich eines kausalen Zusammenhanges mit der Studienmedikation bewertet. Für die Studien SLS Asthma und Fregate erfolgte ausschließlich die Erfassung der behandlungsbedingten UE (<i>drug-related AE</i>; „unerwünschte Arzneimittelreaktionen“). Die Erfassung von jeglichen UE (unabhängig eines Zusammenhanges mit der Studienmedikation) war in den Studien SLS Asthma und Fregate laut Protokoll nicht geplant. Die als unerwünschte Arzneimittelreaktionen klassifizierten Ereignisse wurden im Dossier nicht für die Bewertung herangezogen.</p> <p>Die Dokumentation der UE erfolgte nach Systemorganklasse und Preferred Term gemäß der MedDRA-Klassifikation (Studien SLS Asthma und 201378: Version 19.1; Studie Fregate: Version 20; Studie HZA113091: keine Angaben).</p> <p>Die UE wurden in den Studien 201378 und Fregate nach Schweregrad eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Ein für den Patienten leicht verträgliches Ereignis, das nur minimale Beschwerden verursacht und die alltäglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt. • Moderat: Ein Ereignis, das so unangenehm ist, dass es die normalen Alltagsaktivitäten beeinflusst. • Schwer: Ein Ereignis, das normale Alltagsaktivitäten verhindert.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Bei der UE-Erfassung wurde in den Studien 201378 und HZA113091 zwischen UE während der Behandlung und UE, die während des 1-wöchigen Follow-Up aufgetreten sind, unterschieden.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: nicht erhoben (nur Erfassung der unerwünschten Arzneimittelreaktionen und SUE). • Studie 201378: Erfassung der UE ab Randomisierung bis Woche 1 nach Behandlungsende: Baseline, Woche 4, 8, 16 und 24 plus eine Woche Follow-Up. • Studie Fregate: nicht erhoben (nur Erfassung der unerwünschten Arzneimittelreaktionen und SUE). • Studie HZA113091: Erfassung der UE ab Randomisierung bis Woche 1 nach Behandlungsende: Baseline, Woche 4, 8, 16 und 24 bzw. bei vorzeitigem Abbruch plus eine Woche Follow-Up. <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u> Die Ergebnisse sind dargestellt als Anteil der Patienten mit mindestens einem UE.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Allerdings wird die Gesamtrate der UE in der Studienbewertung nur ergänzend dargestellt, da gemäß Operationalisierung darin auch Ereignisse zusammengefasst sind, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Zudem wurden die Ergebnisse der UE nicht differenziert nach Schweregrad berichtet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die dokumentierten UE auch krankheitsbedingte UE im Sinne einer Krankheitsprogression umfassen.</p>
Endpunkt	SUE (nicht tödlich)
Operationalisierung	<p>Ein SUE (nicht tödlich) wurde definiert als ein UE, das lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder aus anderen Gründen medizinisch signifikant (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich) war. Darüberhinaus zählten mögliche Leberschädigungen oder Beeinträchtigungen der hepatischen Funktion (definiert als ALT \geq 3 x ULN und Gesamtbilirubin \geq 2 x ULN (> 35 % direct) oder ALT \geq 3 x ULN und INR > 1,5) als SUE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien SLS Asthma und HZA113091: Alle Ereignisse einer möglichen medikamenteninduzierten Leberschädigung mit Hyperbilirubinämie. • Studien 201378 und Fregate: Leberschädigungen und Beeinträchtigungen der hepatischen Funktion. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Screening, Baseline, Woche 12, 24, 40 (telefonisch) und Woche 52 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie 201378: Screening, Ende der LABA-Auswaschperiode, Baseline, Woche 4, 8, 16 und 24, Follow-Up eine Woche nach Behandlungsende. • Studie Fregate: Baseline, Woche 6 (telefonisch), Woche 12, Woche 18 (telefonisch) und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie HZA11309: Baseline, Woche 4, 8, 16 und 24 bzw. bei vorzeitigem Abbruch und eine Woche nach Behandlungsende. <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u> Art und Häufigkeit der SUE werden dargestellt.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p><u>Ergänzung zu SLS Asthma</u> Die SUE wurden im Dossier, Modul 4 sowohl nach randomisierter als auch nach exponierter Behandlung dargestellt. Die Zuordnung des SUE zu der aktuellen Behandlung basierte auf den letzten 28 Tagen vor dem Ereignis (einschließlich dem Tag des Auftretens). Die Medikation, die überwiegend in den 28 Tagen eingenommen wurde, wurde als aktuelle Behandlung betrachtet. Bei Ereignissen, die innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Studienmedikation auftraten, wurde die Studienmedikation, die überwiegend eingenommen wurde, als aktuelle Behandlung gewertet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Von den vorgelegten Analysen werden die Ergebnisse nach randomisierter Behandlung für die Studienbewertung berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Studienabbruch aufgrund UE
Operationalisierung	<p>Studienabbrüche aufgrund von UE waren definiert als alle berichteten UE (siehe oben), die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Für Studie HZA113091 wurde darüberhinaus im Protokoll festgelegt, dass schwere Exazerbationen und Leberschädigungen bzw. Beeinträchtigungen der hepatischen Funktion zu einem Studienabbruch führten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: nicht erhoben (nur Studienabbruch aufgrund von SUE erfasst). • Studie 201378: zu jeder Visite und eine Woche nach Behandlungsende. • Studie Fregate: nicht erhoben (nur Studienabbruch aufgrund von SUE erfasst). • Studie HZA113091: zu jeder Visite und eine Woche nach Behandlungsende. <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u> Siehe Endpunkt „UE“.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Studienabbruch aufgrund von UE wird als patientenrelevanter Endpunkt für die Studienbewertung herangezogen.</p>
Endpunkt	Studienabbruch aufgrund SUE oder unerwünschter Arzneimittelwirkungen
Operationalisierung	<p>Studienabbrüche aufgrund von SUE oder unerwünschter Arzneimittelwirkungen waren definiert durch alle berichteten SUE (siehe oben), die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand oder definiert durch alle berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UE mit Zusammenhang zum Medikament; <i>drug-related AE</i>), die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Screening, Baseline, Woche 12, 24, 40 (telefonisch) und Woche 52 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie 201378: nicht dargestellt (nur Studienabbruch aufgrund von UE). • Studie Fregate: Baseline, Woche 6 (telefonisch), Woche 12, Woche 18 (telefonisch) und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie HZA113091: nicht dargestellt (nur Studienabbruch aufgrund von UE).

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<u>Ergebnisdarstellung</u> Siehe Endpunkt „SUE“.
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Studienabbruch aufgrund von UE wird als patientenrelevanter Endpunkt für die Studienbewertung herangezogen.</p>
Endpunkt	UE von besonderem Interesse
Operationalisierung	<p>In den Studien 201378 und HZA113091 wurden UE aus den folgenden Gruppen als UE von besonderem Interesse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien), • lokale Steroideffekte, • Effekte systemischer Kortikosteroide, • kardiovaskuläre Ereignisse, • Hypersensitivität, • verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche bzw. Knochenerkrankungen, • Auswirkungen auf Glukosespiegel, • Auswirkungen auf Kaliumspiegel, • okuläre Nebenwirkungen, • Tremor. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: nicht erhoben (nur SUE von besonderem Interesse erfasst). • Studie 201378: zu jeder Visite und eine Woche nach Behandlungsende. • Studie Fregate: nicht erhoben (nur SUE von besonderem Interesse erfasst). • Studie HZA113091: zu jeder Visite und eine Woche nach Behandlungsende. <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 201378: siehe Endpunkt „UE“. • Studie HZA113091: Neben der Darstellung der ausschließlich während der Behandlungsperiode aufgetretenen UE werden auch Ergebnisse zu den UE berichtet, die während oder innerhalb einer Woche nach der Behandlungsphase auftraten.
Bewertung	<p>Operationalisierung Es wird davon ausgegangen, dass die Klassifikation als UE von besonderem Interesse unabhängig des Schweregrades erfolgte.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Rationale für Auswahl der UE von besonderem Interesse ist durch den pU nicht näher dargelegt. Die Patientenrelevanz einiger UE ist aufgrund fehlender Angaben zum Schweregrad bzw. Reversibilität und zur zugrundeliegenden Definition unklar (z. B. Effekt auf den Glukosespiegel); sie werden nur ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	SUE von besonderem Interesse
Operationalisierung	<p>SUE von besonderem Interesse waren SUE, die für mindestens eine Therapiekomponente relevant waren. Für die Studien SLS Asthma und Fregate wurden folgende SUE-Gruppen als SUE von besonderem Interesse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebennierensuppression, • Asthma/Bronchospasmus, • kardiovaskuläre Ereignisse, • verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche, • Auswirkungen auf Glukosespiegel,

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • Auswirkungen auf Kaliumspiegel, • Hypersensitivität, • lokale Steroideffekte, • Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien), • okuläre Nebenwirkungen, • Tremor. <p>Die SUE-Gruppen von besonderem Interesse basieren auf SMQ. Wenn SMQ nicht verfügbar waren, wurde eine vom pU definierte Liste der relevanten MedDRA Preferred Terms verwendet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Screening, Baseline, Woche 12, 24, 40 (telefonisch) und Woche 52 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie 201378: nicht dargestellt (nur UE von besonderem Interesse). • Studie Fregate: Baseline, Woche 6 (telefonisch), Woche 12, Woche 18 (telefonisch) und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie HZA113091: nicht dargestellt (nur UE von besonderem Interesse). <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier</u> Siehe Endpunkt „SUE“.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Rationale für Auswahl der UE von besonderem Interesse ist durch den pU nicht näher dargelegt. Die Erhebung des Endpunkts ist valide. SUE von besonderem Interesse bilden einen patientenrelevanten Endpunkt ab.</p>
Endpunkt	Pneumonie
Operationalisierung	<p>Pneumonien wurden in den Studien als UE bzw. SUE vom besonderem Interesse erhoben.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLS Asthma: Screening, Baseline, Woche 12, 24, 40 (telefonisch) und Woche 52 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie 201378: zu jeder Visite und eine Woche nach Behandlungsende. • Studie Fregate: Baseline, Woche 6 (telefonisch), Woche 12, Woche 18 (telefonisch) und Woche 24 bzw. bei frühzeitigem Abbruch. • Studie HZA113091: zu jeder Visite und eine Woche nach Behandlungsende. <p><u>Ergebnisdarstellung im Dossier:</u> Siehe Endpunkte(e) „(S)UE von besonderem Interesse“.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Pneumonien bilden einen patientenrelevanten Endpunkt ab.</p>

2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 11: Verzerrungspotential auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
SLS Asthma	Ja ^{1,2)}	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch
201378	Ja ¹⁾	Ja ³⁾	Ja ⁶⁾	Ja ⁶⁾	Nein	Nein	Niedrig
Fregate	Ja ¹⁾	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Ja ^{7,8)}	Hoch
HZA113091	Ja ¹⁾	Ja ³⁾	Ja ⁶⁾	Ja ⁶⁾	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Randomisierungssequenz erstellt unter Verwendung der Software RandAll NG.

²⁾ Eine stratifizierte Randomisierung erfolgte nach der vom Prüfarzt vor Randomisierung verordneten Asthma-Erhaltungstherapie (Pre-RAMOS-Verordnung ICS oder ICS/LABA). Für die Studienbewertung ist nur die Patientenpopulation relevant, deren vorgesehene Asthma-Erhaltungstherapie vor Randomisierung in einer ICS/LABA-Kombinationstherapie bestand. Stratifizierungsfehler waren nur bei einem geringen Anteil der Patienten aufgetreten (Tabelle 16), sodass von einer randomisierten Zuteilung zu den Gruppen auch bei Betrachtung der relevanten Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA auszugehen ist.

³⁾ Zuteilung der Randomisierungsnummern erfolgte über ein Interactive Voice Response System.

⁴⁾ Offenes Studiendesign.

⁵⁾ Während der Studie waren Therapieanpassungen nach Maßgabe des Arztes bei allen Patienten möglich (siehe Tabelle 21). Die Konsequenz wird auf Endpunktebene diskutiert.

⁶⁾ Um die Verblindung der unterschiedlichen Erscheinungsform und Applikationsfrequenz der Studienmedikation zu gewährleisten, wurde ein Double-Dummy-Design gewählt.

⁷⁾ Die Auswahl der Kontrollmedikation und Dosierung erfolgte unverblindet nach Randomisierung durch den Prüfarzt.

⁸⁾ Es bestand die Möglichkeit einer Therapieanpassung in Form von Dosiserhöhungen. Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Dosiserhöhung betrug 12 bzw. 15 % (Tabelle 29). Es wird nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential aufgrund der Therapieanpassung ausgegangen.

Tabelle 12: Verzerrungspotential auf Endpunktebene: SLS Asthma

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Todesfälle	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,4)}	Niedrig
Morbidität					
Schwere Asthmaexazerbationen	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,5)}	Hoch
ACT	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,5)}	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,5)}	Hoch
Hospitalisierung	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,5)}	Hoch
Sicherheit					
SUE (nicht tödlich)	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,6)}	Hoch
Therapieabbruch aufgrund SUE oder arzneimittelassoziierten UE	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,6)}	Hoch
SUE von besonderem Interesse	Nein	Ja ²⁾	Ja ⁷⁾	Ja ^{3,6)}	Hoch
Pneumonien	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,6)}	Hoch

¹⁾ Objektiv messbarer Endpunkt. Es resultiert kein erhöhtes Verzerrungspotential aus der unverblindeten Erhebung.

²⁾ ITT-Population definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Verschreibung der Studien-medikation erhalten haben: Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens 1 Verschreibung.

³⁾ Therapieanpassungen im Studienverlauf (siehe Tabelle 21): 320 Patienten (24 %) in der FF/VI-Gruppe und 154 (11 %) in der Kontrollgruppe erhielten ≥ 1 relevante Therapieanpassung. Davon wechselten 255 der 320 Patienten (80 %) in der FF/VI-Gruppe zu einer anderen ICS/LABA-Therapie. Zusätzlich zu den 154 Patienten wechselten darüberhinaus 93 der Kontrollpatienten (7 %) von einer ICS/LABA-Therapie zu einer anderen ICS/LABA-Therapie (nicht relevante Therapieanpassung).

⁴⁾ Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wird nicht von einer relevanten Verzerrung der Mortalitätsergebnisse durch Therapieanpassungen ausgegangen, da auch bei größeren Unterschieden (d. h. einige Ereignisse mehr bzw. weniger in den Gruppen) bzw. bei extremeren Verteilungen der geringen Anzahl an Mortalitätsereignissen kein signifikanter Unterschied resultieren würde.

⁵⁾ Therapieanpassungen führen zu einer Verzerrung der Ergebnisse; Ausmaß und Richtung ist nicht abschätzbar.

⁶⁾ Die Expositionsdauer (unabhängig von der Dosierung) mit FF/VI in der Interventionsgruppe war aufgrund der Therapieanpassung geringer als die Exposition mit ICS/LABA in der Kontrollgruppe (Tabelle 24). Das führt zu einem Risiko einer Unterschätzung von unerwünschten Ereignissen durch FF/VI bei einer Auswertung nach randomisierter Behandlung.

⁷⁾ Risiko für selektives Berichten: keine Angabe zu den Anteilen der Patienten mit jeglichem SUE von besonderem Interesse und kein Effektschätzer berichtet.

Tabelle 13: Verzerrungspotential auf Endpunktebene: Studie 201378

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
Schwere Asthmaexazerbationen	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Hoch
ACT	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Lebensqualität					
AQLQ(12+)	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Sicherheit					
UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SUE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Therapieabbruch aufgrund UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
UE von besonderem Interesse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Pneumonien	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Erhebung der Ereignisse nicht nachvollziehbar (siehe Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 8).

Tabelle 14: Verzerrungspotential auf Endpunktebene: Studie Fregate

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Todesfälle	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,4)}	Niedrig
Morbidität					
Schwere Asthmaexazerbationen	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{3,5)}	Hoch
ACT	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Lebensqualität					
AQLQ(S)	Nein	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Sicherheit					
SUE (nicht tödlich)	Nein	Ja ^{6,7)}	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Therapieabbruch aufgrund SUE oder arzneimittelassozierten UE	Nein	Ja ^{6,7)}	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Pneumonien	Nein	Ja ^{6,7)}	Nein	Ja ³⁾	Hoch

¹⁾ Objektiv messbarer Endpunkt. Es resultiert kein erhöhtes Verzerrungspotential aus der unverblindeten Erhebung.

²⁾ Der pU definierte eine ITT-Population abweichend von den randomisierten Patienten: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da die sich daraus ergebenden Diskrepanzen in den Patientenzahlen (Tabelle 28) nur gering waren, resultiert daraus kein erhöhtes Verzerrungsrisiko.

³⁾ Die Auswahl der Kontrollmedikation und Dosierung erfolgte unverblindet nach Randomisierung durch den Prüfarzt.

⁴⁾ Keine Ereignisse aufgetreten. Es wird von keiner relevanten Verzerrung des Mortalitätsergebnisses durch die unverblindete Auswahl der Kontrollmedikation ausgegangen, da auch bei Auftreten einiger weniger Ereignisse bzw. deren unterschiedlicher Verteilungen in den Gruppen kein signifikanter Unterschied resultieren würde.

⁵⁾ Erhebung der schweren Exazerbationen nicht nachvollziehbar (siehe Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 8).

⁶⁾ Sicherheitspopulation.

⁷⁾ In den Zusatzauswertungen des pU für den G-BA besteht Unklarheit bezüglich der tatsächlich betrachteten Population. Angegeben wurde die Sicherheitspopulation, wovon die Patientenzahl auf die ITT-Population hindeutet. Aufgrund der geringen Diskrepanz von nur einem Patienten wird jedoch von keiner Verzerrung auf das Ergebnis ausgegangen.

Tabelle 15: Verzerrungspotential auf Endpunktebene: Studie HZA113091

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
Schwere Asthmaexazerbationen	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Hoch
ACT	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
EQ-5D-VAS	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Asthma-bezogene Besuche einer Notaufnahme und Hospitalisierungen	Ja	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Niedrig
Lebensqualität					
AQLQ(S)	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Sicherheit					
UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SUE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Abbruch der Studie / des Studienmedikaments aufgrund UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
UE von besonderem Interesse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Erhebung der schweren Exazerbationen nicht nachvollziehbar (siehe Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 8).

²⁾ Laut Studienprotokoll wurden alle ungeplanten Krankenhausaufenthalte sowie Besuche einer Notaufnahme erhoben. Der Patient wurde in diesem Zusammenhang gefragt, ob diese im Zusammenhang mit Asthmaexazerbationen standen. Im Studienbericht werden nur Ereignisse in Verbindung mit Asthma berichtet.

2.5 Ergebnisse

2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

2.5.1.1 SLS Asthma

In der SLS Asthma wurden 2114 Patienten in die Interventionsgruppe und 2119 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert. Für die vorliegende Bewertung ist nur die Patientenpopulation relevant, deren vorgesehene Asthma-Erhaltungstherapie vor Randomisierung („Pre-RAMOS-Verordnung“) in einer ICS/LABA-Kombination bestand. Die Pre-RAMOS-Verordnung war ein Stratifizierungsmerkmal für die Randomisierung. Allerdings sind Stratifizierungsfehler bei einem geringen Anteil der Patienten aufgetreten (Tabelle 16). Insgesamt umfasst die für die Studienbewertung relevante Population 1359 Patienten in der FF/VI-Gruppe und 1357 Patienten in der Kontrollgruppe.

Tabelle 16: Stratifizierungsfehler bei Randomisierung in der SLS Asthma

Randomisierungsstrata Pre-RAMOS-Verordnung	FF/VI (N=2114)	Kontrolle (N=2119)
Stratum 1 ICS	785	787
ICS	750	755
ICS/LABA	34	32
Stratum 2 ICS/LABA	1329	1332
ICS	4	7
ICS/LABA	1325	1325
Relevante Population der Patienten mit Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA	1359	1357

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; RAMOS: Registration and Medication Ordering System.

Für die relevante Studienpopulation (Patienten mit einer ICS/LABA-Pre-RAMOS-Verordnung) liegen keine separaten Informationen zum Studienverlauf vor. Nachfolgende Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation der SLS Asthma. Somit liegen zu der für die Bewertung relevanten Intention-to-Treat (ITT)-Subpopulation keine genauen Angaben zu wichtigen Aspekten wie Studienabbruch und dessen Gründe oder Begleitmedikation vor.

Tabelle 17: Allgemeine Angaben der SLS Asthma

SLS Asthma	FF/VI (N=2114)	Kontrolle (N=2119)
Patienten mit mindestens einer Dosis (ITT-Population), n (%)	2114	2119
Frühzeitiger Studienabbruch, n (%)	194 (9)	173 (8)
<i>Gründe für Abbruch, n (%)</i>		
Lost to Follow-up	93 (4)	97 (5)
Entscheidung des Prüfarztes	37 (2)	23 (1)
Entscheidung des Patienten	31 (1)	23 (1)
Unerwünschtes Ereignis	15 (< 1)	12 (< 1)
Erreichen von prädefinierten Abbruchkriterien (Schwangerschaft, Abnormitäten im Leberfunktionstest)	13 (< 1)	11 (< 1)
Nichteinhaltung des Protokolls	5 (< 1)	7 (< 1)

SLS Asthma	FF/VI (N=2114)	Kontrolle (N=2119)
<i>Exposition mit der Studienmedikation, Tage</i>		
MW (SD)	355,6 (51,3)	358,3 (43,4)
Median (min; max)	366,0 (1; 455)	366,0 (20; 470)
<i>Häufige Begleitmedikationen (≥ 10 % in einem Studienarm), n (%)</i>		
Jegliche Medikation	2074 (98)	2011 (95)
Amoxicillin	657 (31)	631 (30)
Omeprazol	611 (29)	655 (31)
Prednisolon	562 (27)	583 (28)
Paracetamol	423 (20)	447 (21)
Codeinphosphat + Paracetamol	427 (20)	414 (20)
Beclometasondipropionat	607 (29)	163 (8)
Simvastatin	264 (12)	262 (12)
Cetirizin	272 (13)	241 (11)
Ibuprofen	236 (11)	262 (12)
Atorvastatin	252 (12)	238 (11)
Montelukast	235 (11)	244 (12)
Doxycyclin	245 (12)	233 (11)
Naproxen	215 (10)	241 (11)
Amitriptylin	241 (11)	214 (10)
Amlodipin	200 (9)	223 (11)
Influenzaimpfung	202 (10)	206 (10)
Clarithromycin	203 (10)	198 (9)
Acetylsalicylsäure	201 (10)	183 (9)
Fluticasonpropionat + Salmeterol xinafoate	328 (16)	25 (1)

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Die häufigsten Pre-RAMOS-Verordnungen der Patienten sind bezogen auf die Gesamtpopulation der SLS Asthma in Tabelle 18 zusammengefasst. Die Verordnungen konnten ICS-Monotherapien oder ICS/LABA-Kombinationstherapien (entweder als Fix-Kombinationen oder ICS und LABA in separaten Inhalatoren) umfassen. Für die relevante Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA (64 % der Gesamtpopulation) liegen keine separaten Daten vor. Die Pre-RAMOS-Verordnung stellt für die Patienten der Kontrollgruppe die zugewiesene Asthmaerhaltungstherapie in der Studie dar.

Am häufigsten wurde in der Gesamtpopulation der SLS Asthma vor der Randomisierung Beclometason in der Darreichungsform Qvar (ca. 13 %) und Clenil Modulite (19 %) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einem LABA verordnet. Es wird davon ausgegangen, dass der größte Anteil dabei auf die Patienten mit ICS-Monotherapie entfällt. Fixkombinationen mit Fluticasonpropionat/Salmeterol wurden am häufigsten als ICS/LABA-Kombination verordnet, gefolgt von den Fixkombinationen Budesonid/Formoterol und Beclometason/Formoterol.

Tabelle 18: Häufigste (≥ 5 %) Pre-RAMOS-Verordnungen der Patienten – SLS Asthma

Vor Randomisierung verordnete Asthmamedikation (≥ 5%)	FF/VI (N=2114) n (%)	Kontrolle (N=2119) n (%)
Clenil Modulite (Beclometason) ¹⁾	272 (13)	301 (14)
Fostair (Beclometason/Formoterol)	259 (12)	240 (11)
Qvar (Beclometason) ¹⁾	404 (19)	400 (19)
Seretide Accuhaler (Fluticasonpropionat/Salmeterol)	323 (15)	278 (13)

Vor Randomisierung verordnete Asthmamedikation ($\geq 5\%$)	FF/VI (N=2114) n (%)	Kontrolle (N=2119) n (%)
Seretide pMDI (Fluticasonpropionat/Salmeterol)	343 (16)	353 (17)
Symbicort (Budesonid/Formoterol)	311 (15)	342 (16)

¹⁾ Als Monotherapie oder in Kombination mit einem LABA.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; pMDI: pressurized Metered Dose Inhaler.

Die Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe der ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA waren hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Merkmale vergleichbar (Tabelle 19).

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Merkmal	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	542 (40)	523 (39)
weiblich	817 (60)	834 (61)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	50,3 (15,7)	49,9 (16,6)
Median (min; max)	51,0 (18; 91)	51,0 (18; 88)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
≤ 50 Jahre	674 (50)	675 (50)
> 50 Jahre	685 (50)	682 (50)
<i>BMI</i>		
MW (SD)	N=1327 30,1 (6,8)	N=1327 30,5 (7,2)
Median (min; max)	28,7 (16; 66)	29,4 (16; 70)
<i>Raucherstatus, n (%)</i>		
Raucher	291 (22)	289 (21)
ehemaliger Raucher	416 (31)	442 (33)
Nichtraucher	644 (48)	617 (46)
<i>Zigarettenverbrauch der Raucher, Packungsjahre</i>		
MW (SD)	N=287 19,4 (16,6)	N=279 17,4 (15,2)
Median (min; max)	15,0 (0; 82,5)	14,3 (0; 140,0)
<i>Ethnizität, n (%)</i>		
weiß	1272 (94)	N=1355 1281 (95)
andere	87 (6)	74 (5)
<i>Dauer der Asthmaerkrankung, n (%)</i>		
< 10 Jahre	N=1358 313 (23)	312 (23)
≥ 10 Jahre	1045 (77)	1045 (77)
<i>Anzahl Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate</i>		
MW (SD)	0,7 (1,2)	0,8 (1,3)
Median (min; max)	0 (0; 14)	0 (0; 12)
<i>Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate, n (%)</i>		
0	807 (59)	758 (56)
1	332 (24)	350 (26)
> 1	220 (16)	249 (18)

Merkmal	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
<i>Asthmaexazerbationen in der Krankengeschichte, n (%)</i>		
- die systemische Kortikosteroide und/oder Antibiotika erforderten (ohne Hospitalisierung oder Notaufnahmebesuch)		
0	834 (61)	777 (57)
1	326 (24)	356 (26)
> 1	199 (15)	224 (17)
- die systemische Kortikosteroide und/oder Antibiotika mit einem Notaufnahmebesuch erforderten (ohne Hospitalisierung)		
0	1330 (97)	1312 (97)
1	32 (2)	37 (3)
> 1	7 (<1)	8 (< 1)
- die eine Hospitalisierung erforderten		
0	1320 (98)	1326 (98)
1	29 (2)	25 (2)
> 1	0	6 (< 1)
<i>ACT, n (%)</i>		
≥ 20	337 (25)	341 (25)
16–19	402 (30)	392 (29)
≤ 15	620 (46)	624 (46)
<i>Symptome tagsüber: häufiger als zweimal pro Woche, n (%)</i>		
ja	1247 (92)	1243 (92)
nein	112 (8)	114 (8)
<i>Verwendung von SABA häufiger als zweimal pro Woche, n (%)</i>		
ja	982 (72)	989 (73)
nein	377 (28)	368 (27)
<i>Aktivitätseinschränkung innerhalb der letzten Woche, n (%)</i>		
ja	759 (56)	747 (55)
nein	600 (44)	610 (45)
<i>Nächtliches Erwachen innerhalb der letzten Woche, n (%)</i>		
ja	718 (53)	719 (53)
nein	641 (47)	638 (47)
<i>Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn, n (%)</i>	143 (11)	156 (11)

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; BMI: Body-Mass-Index; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; MW: Mittelwert; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; SABA: kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SD: Standardabweichung.

Angaben zur Therapiedauer mit der Studienmedikation (unabhängig von möglichen Therapieanpassungen) sind für die relevante ITT-Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Exposition mit der Studienmedikation – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Exposition mit der Studienmedikation¹⁾	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
Patienten mit mindestens einer Dosis, n (%)	1359	1357
<i>Anzahl an Expositionstagen</i>		
MW (SD)	355,5 (51,8)	358,3 (43,9)
Median (min; max)	366,0 (7; 438)	366,0 (20; 470)
<i>Expositionsspanne, n (%)</i>		
≤ 13 Wochen	14 (1)	8 (< 1)
≤ 26 Wochen	42 (3)	29 (2)
≤ 39 Wochen	72 (5)	53 (4)
≤ 52 Wochen	466 (34)	468 (34)
> 52 Wochen	893 (66)	889 (66)

¹⁾ Unabhängig von Therapieanpassungen.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; MW: Mittelwert; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; SD: Standardabweichung.

Während der Studie waren Therapieanpassungen nach Maßgabe des Arztes bei allen Patienten möglich. Informationen zu den Therapieanpassungen sind nachfolgend zusammengefasst.

Tabelle 21: Therapieanpassungen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Therapieanpassung	FF/VI (N=1359) n (%)	Kontrolle (N=1357) n (%)
<i>Patienten ohne relevante Therapieanpassung</i>	1039 (76)	1203 (89)
<i>Patienten mit ≥ 1 relevanten Therapieanpassung¹⁾</i>	320 (24)	154 (11)
davon		
1 Anpassung	262 (82)	123 (80)
2 Anpassungen	44 (14)	25 (16)
3 oder 4 Anpassungen	14 (4)	6 (4)
<i>Patienten mit ≥ 1 relevanten Therapieanpassung^{1,2)}</i>	n=320	n=154
Eskalation der Therapiekategorie: Hinzufügen ≥ 1 Komponente	10 (3)	5 (3)
Deeskalation der Therapiekategorie: Wegnahme ≥ 1 Komponente	26 (8)	24 (16)
Eskalation der Therapie: ICS-Gesamt-Tagesdosiserhöhung	65 (20)	97 (63)
Deeskalation der Therapie: ICS-Gesamt-Tagesdosisreduktion	29 (9)	59 (38)
Wechsel von FF/VI zu einem anderen ICS/LABA	255 (80)	0
Wechsel von einem anderen ICS/LABA zu FF/VI	3 (1)	2 (1)
<i>Patienten mit ≥ 1 nicht-relevanten Therapieanpassung (Wechsel von ICS/LABA zu anderem ICS/LABA)</i>	nicht zutreffend	93 (7)

¹⁾ Definition relevante Therapieanpassung siehe Tabelle 2.

²⁾ Mehrere Therapieanpassungen pro Patient möglich.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; RAMOS: Registration and Medication Ordering System.

Als häufigste Gründe für relevante Therapieanpassungen wurden in der Interventionsgruppe Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen angegeben. In der Kontrollgruppe war der Bedarf nach einer besseren Kontrolle der am häufigsten genannte Grund (Tabelle 22). Zu beachten ist, dass

die Gründe für einen Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA in der Kontrollgruppe dabei nicht berücksichtigt sind.

Tabelle 22: Gründe für relevante Therapieanpassungen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Gründe für relevante Therapieanpassungen ¹⁾	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
Gründe ²⁾ , n (%)	409	203
Dosiserhöhung, um eine bessere Kontrolle zu erreichen	67 (16)	85 (42)
Dosisverringernach Erreichen der Krankheitskontrolle und -stabilisierung	6 (1)	30 (15)
Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Nebenwirkungen	91 (22)	11 (5)
Therapieabbruch und Ersatztherapie aus Sicherheitsgründen	17 (4)	0
Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund von Patientenpräferenz	110 (27)	25 (12)
Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund des Bedarfs nach einer stärker wirksamen Therapie	35 (9)	29 (14)
Therapieabbruch und Ersatztherapie aufgrund des Bedarfs nach einer schwächer wirksamen Therapie	5 (1)	3 (1)
Andere	78 (19)	20 (10)

¹⁾ Keine Berücksichtigung der Gründe für den Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA in der Kontrollgruppe.

²⁾ Mehrfachnennung möglich.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; RAMOS: Registration and Medication Ordering System.

In Tabelle 23 ist die Exposition mit der initial zugeteilten Therapie dargestellt. Es werden darin nur die Expositionen mit der Studienmedikation bis zur ersten jeglichen Therapieanpassung berücksichtigt.

Tabelle 23: Exposition mit der initialen Therapie – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Exposition mit der initialen Therapie ¹⁾	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
<i>Anzahl an Expositionstagen mit der intialen Therapie</i>		
MW (SD)	299,8 (121,2)	321,9 (97,1)
Median (min; max)	365 (1; 430)	365 (1; 470)
<i>Expositionsspanne, n (%)</i>		
≤ 13 Wochen	176 (13)	90 (7)
≤ 26 Wochen	276 (20)	160 (12)
≤ 39 Wochen	337 (25)	247 (18)
≤ 52 Wochen	671 (49)	633 (47)
> 52 Wochen	688 (51)	724 (53)

¹⁾ Nur Expositionen mit der Studienmedikation bis zur ersten jeglichen Therapieanpassung berücksichtigt.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; MW: Mittelwert; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; SD: Standardabweichung.

Angaben zur Expositionsdauer mit der initialen Therapiekategorie der zugeteilten Studienmedikation sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 24: Exposition mit der initialen Klasse der Studienmedikation – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Exposition mit der initialen Therapiekategorie der Studienmedikation ¹⁾	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)
Initiale Klasse der Studienmedikation	FF/VI	ICS/LABA
Anzahl an Expositionstagen mit der initialen Therapiekategorie MW (SD) Median (min; max)	307,1 (116,7) 365,0 (2; 430)	N=1356 ²⁾ 354,9 (54,1) 365,5 (4; 470)
Expositionsspanne mit der initialen Therapiekategorie (%)		
≤ 13 Wochen	160 (12)	19 (1)
≤ 26 Wochen	248 (18)	44 (3)
≤ 39 Wochen	300 (22)	67 (5)
≤ 52 Wochen	636 (47)	479 (35)
> 52 Wochen	723 (53)	877 (65)

¹⁾ Unabhängig von möglichen Dosisanpassungen.

²⁾ Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt als initiale Therapiekategorie eine ICS-Monotherapie. Die Ursache ist unklar.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; MW: Mittelwert; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; SD: Standardabweichung.

2.5.1.2 Studie 201378

Insgesamt 1522 Patienten wurden randomisiert, von denen 1504 ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population). Von den drei Behandlungsarmen der Studie waren ausschließlich FF/VI (N=504) und Fluticasonpropionat/Salmeterol (FP/SALM, N=501) für die Bewertung relevant und werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 25: Allgemeine Angaben zur Studie 201378

Studie 201378	FF/VI (N=504)	Kontrolle (N=501)
Randomisierte Patienten, n	507 ¹⁾	508 ¹⁾
Patienten mit mindestens einer Dosis (ITT-Population), n (%)	504 (100)	501 (100)
Davon in Altersklasse		
12–17 Jahre	35 (7)	34 (7)
≥ 15 Jahre	485 (96)	488 (97)
Therapieabbruch, n (%)	34 (7)	33 (7)
Gründe für den Therapieabbruch, n (%)		
Entscheidung des Patienten	16 (3)	13 (3)
Unerwünschtes Ereignis	9 (2)	6 (1)
Nichteinhaltung des Protokolls	5 (1)	6 (1)
Entscheidung des Arztes	3 (1)	6 (1)
Mangelnde Wirksamkeit	1 (< 1)	1 (< 1)
Lost to Follow-up	0	1 (< 1)
Frühzeitiger Studienabbruch, n (%)	31 (6)	25 (5)

Studie 201378	FF/VI (N=504)	Kontrolle (N=501)
Gründe für den Studienabbruch, n (%)		
Entscheidung des Patienten	15 (3)	12 (2)
Unerwünschtes Ereignis	8 (2)	3 (1)
Nichteinhaltung des Protokolls	3 (1)	5 (1)
Entscheidung des Arztes	4 (1)	2 (<1)
Mangelnde Wirksamkeit	1 (<1)	1 (<1)
Lost to Follow-up	0	2 (<1)
Abweichungen von Ein- und Ausschlusskriterien (ITT-Population), n (%)	36 (7)	32 (6)
Wichtige Protokollverletzungen im eCRF, n (%)	131 (26)	119 (24)
Auswahlkriterien nicht erreicht	39 (8)	35 (7)
Nicht erlaubtes Gerät oder Medikation verwendet	52 (10)	43 (9)
Visite, Beurteilung oder Zeitfenster	23 (5)	24 (5)
Falsche Behandlung oder Dosierung	5 (1)	1 (<1)
Prozess der Einverständniserklärung	4 (1)	10 (2)
Keine Anzeige von SUE, Schwangerschaft oder Leberfunktion	1 (<1)	0
Andere	24 (5)	27 (5)
Dauer der Therapie nach Inhalator²⁾, Tage		
DISKUS, n	503 ³⁾	501
MW (SD)	162,3 (27,46)	161,4 (29,55)
Median (min; max)	169,0 (4; 285)	169,0 (4; 190)
ELLIPTA, n	503 ³⁾	501
MW (SD)	161,7 (27,28)	160,6 (29,46)
Median (min; max)	168,0 (3; 284)	168,0 (3; 189)

¹⁾ Der pU unterscheidet zwischen der Population der randomisierten Patienten und der ITT-Population, die nach seiner Definition mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hat. Da die ITT-Population Referenz für die Prozentzahlen der weiteren Angaben der Tabelle ist, werden für randomisierte Patienten keine Prozentzahlen angegeben.

²⁾ Aufgrund des Double-Dummy-Studiendesigns wurden beide Inhalatoren in beiden Studienarmen eingesetzt.

³⁾ Wie es zu dieser Abweichung im Vergleich zur ITT-Population kommt ist nicht ersichtlich.

Abkürzungen: eCRF: electronic Case Report Form; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 26: Angaben zur Begleitmedikation der Studie 201378

Studie 201378	FF/VI (N=504) n (%)	Kontrolle (N=501) n (%)
Asthma-bezogene Begleitmedikamente¹⁾	24 (5)	24 (5)
Häufige (≥ 5 %) Nicht-Asthma-Begleitmedikationen		
Jegliche Medikation	363 (72)	357 (71)
Paracetamol	51 (10)	58 (12)
Ibuprofen	52 (10)	47 (9)
Loratadin	31 (6)	31 (6)
Omeprazol	24 (5)	21 (4)
Levothyroxin Natrium	25 (5)	24 (5)

¹⁾ Keine der berichteten Asthma-Begleitmedikationen wurde von mehr als 1 % der Patienten eingenommen.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol.

Beide Studienarme waren hinsichtlich soziodemographischer Merkmale, der Asthmaexazerbationen sowie der Asthmasymptome und -kontrolle weitestgehend vergleichbar (*Tabelle 27*).

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 201378

Studie 201378	FF/VI (N=504)	Kontrolle (N=501)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	190 (38)	165 (33)
weiblich	314 (62)	336 (67)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	44,4 (16,30)	43,0 (15,20)
Median (min; max)	46,0 (11; 78)	44,0 (11; 80)
<i>Alterklassen (Subgruppenanalyse), n (%)</i>		
≤ 50 Jahre	316 (63)	331 (66)
> 50 Jahre	188 (37)	170 (34)
<i>Gewicht (kg)</i>		
MW (SD)	76,4 (17,30)	77,5 (17,68)
Median (min; max)	75,0 (40; 154)	76,0 (37; 148)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
weiß	416 (83)	408 (81)
schwarz/afroamerikanisch	12 (2)	14 (3)
asiatisch	10 (2)	11 (2)
andere	66 (13)	68 (14)
<i>Region¹⁾</i>		
Europa	182 (36)	163 (33)
Rest der Welt	322 (64)	338 (67)
<i>Raucherstatus zu Screening, n (%)</i>		
ehemalige Raucher	82 (16)	71 (14)
Nichtraucher	422 (84)	430 (86)
<i>Krankheitsdauer, n (%)</i>		
< 6 Monate	5 (1)	2 (<1)
≥ 6 Monate bis < 1 Jahr	14 (3)	5 (1)
≥ 1 bis < 5 Jahre	97 (19)	103 (21)
≥ 5 bis < 10 Jahre	91 (18)	102 (20)
≥ 10 Jahre	297 (59)	289 (58)
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i>		
MW (SD)	14,97 (12,61)	14,60 (12,16)
Median (min; max)	12,0 (0,3; 65,0)	11,33 (0,3; 66,0)
<i>Exazerbationen in den letzten 12 Monaten</i>		
<i>- gesamt, n (%)</i>		
0	428 (85)	412 (82)
1	68 (13)	82 (16)
2	7 (1)	6 (1)
3	1 (< 1)	1 (< 1)
<i>- die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika bedurften (ohne Krankenhausaufenthalt), n (%)</i>		
0	434 (86)	423 (84)
1	63 (13)	71 (14)
2	6 (1)	6 (1)
3	1 (1)	1 (1)

Studie 201378	FF/VI (N=504)	Kontrolle (N=501)
- mit Krankenhausaufenthalt, n (%)		
0	497 (99)	490 (98)
1	7 (1)	11 (2)
Lungenfunktion		
<i>FEV1 in Prozent des erwarteten Sollwerts zu Baseline (Prä-Bronchodilatation)</i>	N=495	N=493
MW (SD)	90,26 (12,54)	89,99 (12,62)
Median (min; max)	89,1 (40,9; 138,7)	88,5 (56,9; 129,4)
<i>FVC (Prä-Bronchodilatation) zu Baseline (Liter)</i>	N=495	N=493
MW (SD)	3,82 (1,02)	3,81 (1,00)
Median (min; max)	3,66 (1,85; 6,69)	3,61 (1,93; 6,92)
<i>FEV1/FVC (Prä-Bronchodilatation) zu Baseline (%)</i>	N=495	N=493
MW (SD)	73,95 (8,98)	74,18 (9,68)
Median (min; max)	74,40 (43,2; 98,3)	74,60 (44,4; 97,7)
<i>ACT-Gesamtscore, n (%)¹⁾</i>		
< 24	162 (32)	180 (36)
≥ 24	342 (68)	321 (64)
<i>Asthma-Vorbehandlung (≥ 5 % in einem Studienarm), n (%)</i>		
Jegliche Medikation	504 (100)	501 (100)
Salbutamol	381 (76)	374 (75)
Fluticasonpropionat	332 (66)	342 (68)
Fluticasonpropionat+Salmeterolxinafoat	236 (47)	236 (47)
Budesonid+Formoterolfumarat	153 (30)	151 (30)
Budesonid	133 (26)	120 (24)
Beclometasondipropionat+Formoterolfumarat	19 (4)	25 (5)

¹⁾ Im Rahmen der Subgruppenanalysen vom pU dargestellt.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FEV1: Einsekundenkapazität; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; FVC: Forcierte Vitalkapazität; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

2.5.1.3 Studie Fregate

Von den 439 Patienten, die ein Screening durchliefen, wurden 423 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert, von denen jedoch nur 420 in die ITT-Population aufgenommen wurden.

Tabelle 28: Allgemeine Angaben zur Studie Fregate

Studie Fregate	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)
Randomisierte Patienten, n	211 ¹⁾	212 ¹⁾
Patienten mit mindestens einer Dosis (ITT-Population), n (%)	210 (100)	210 (100) ²⁾
Sicherheitspopulation, n (%)	209 (> 99)	210 (100)
<i>Studienabbruch, n (%)</i>	16 (8)	18 (9)
Unerwünschtes Ereignis	8 (4)	4 (2)
Entscheidung des Arztes	1 (< 1)	5 (2)
Entscheidung des Patienten	3 (1)	3 (1)
Lost to Follow-up	2 (1)	2 (1)
Nichteinhaltung des Protokolls	2 (1)	1 (< 1)
Andere	0	3 (1)
Wichtige Protokollverletzungen, n (%)	57 (27)	55 (26)
<i>Wichtige Protokollverletzungen, die zum Ausschluss aus der PP-Population führten, n (%)</i>	18 (9)	16 (8)
Auswahlkriterien nicht erreicht	11 (5)	13 (6)
Vom Protokoll ausgeschlossene Medikation eingenommen	6 (3)	2 (1)
Studienbehandlung nicht nach Protokoll eingenommen	1 (< 1)	1 (< 1)
Falsche Studienbehandlung oder falsche Einnahme	2 (1)	0
Andere	2 (1)	3 (1)
<i>Dauer der Therapie, Tage</i>	N=208	N=205
MW (SD)	161,7 (32,52)	165,4 (33,74)
Median (min; max)	169,0 (1; 248)	169,0 (1; 319)
<i>Dauer der Therapie bis zur ersten Therapieanpassung³⁾, Tage</i>	N=208	N=205
MW (SD)	151,6 (41,05)	151,7 (45,69)
Median (min; max)	169,0 (1; 248)	169,0 (1; 319)
Patienten mit ≥ 1 erlaubter Therapieanpassung ³⁾ , n (%)	25 (12)	32 (15)
<i>Häufigste Begleitmedikationen (≥ 5 % in einem Studienarm), n (%)</i>		
Jegliche Medikation	35 (17)	40 (19)
Montelukast Natrium	11 (5)	13 (6)
Prednisolon	10 (5)	14 (7)
Salbutamol	6 (3)	11 (5)

¹⁾ Der pU unterscheidet zwischen der Population der randomisierten Patienten und der ITT-Population, die nach seiner Definition mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hat. Da die ITT-Population Referenz für die Prozentzahlen der weiteren Angaben der Tabelle ist, werden für randomisierte Patienten keine Prozentzahlen angegeben

²⁾ Festlegung der Kontrollmedikation durch den Prüfarzt; für 112 Patienten wurde FP/SALM und für 98 Patienten BUD/FOR als Kontrolle bestimmt

³⁾ Therapieanpassungen nach Ermessen des Prüfarztes. Es waren ausschließlich Dosissteigerungen erlaubt; Therapiewechsel sowie Verringerung der Dosis führten zum Studienabschluss.

Abkürzungen: BUD/FOR: Budesonid/Formoterol; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; FP/SALM: Fluticasonpropionat/Salmeterol; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PP: Per-Protokoll; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

Tabelle 29: Therapieanpassungen in der Studie Fregate

Anpassungen der Studienmedikation	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)
<i>Patienten mit erlaubtem Behandlungspfad¹⁾</i>	208	205
Ohne Therapieanpassung	183 (87)	173 (82)
Patienten mit ≥ 1 erlaubter Therapieanpassung	25 (12)	32 (15)
<i>Randomisiert als FF/VI</i>	208	0
FF/VI 100/25 μg OD	183 (87)	0
FF/VI 100/25 μg OD \rightarrow FF/VI 200/25 μg OD	25 (12)	0
<i>Randomisiert zu Kontrolle und FP/SALM erhalten, n (%)</i>	0	110
FP/SALM 250/50 μg BID	0	92 (44)
FP/SALM 250/50 μg BID \rightarrow FP/SALM 500/50 μg BID	0	18 (9)
<i>Randomisiert zu Kontrolle und BUD/FOR erhalten, n (%)</i>	0	95
BUD/FOR 200/6 μg BID 1 Inh.	0	62 (30)
BUD/FOR 200/6 μg BID 1 Inh. \rightarrow BUD/FOR 200/6 μg BID 2 Inh.	0	4 (2)
BUD/FOR 200/6 μg BID 1 Inh. \rightarrow BUD/FOR 400/12 μg BID 1 Inh.	0	6 (3)
BUD/FOR 200/6 μg BID 2 Inh.	0	19 (9)
BUD/FOR 200/6 μg BID 2 Inh. \rightarrow BUD/FOR 400/12 μg BID 1 Inh.	0	3 (1)
BUD/FOR 200/6 μg BID 2 Inh. \rightarrow BUD/FOR 400/12 μg BID 2 Inh.	0	1 (< 1)

¹⁾ Ein nicht erlaubter Behandlungspfad war eine Dosisverringerung (n=3), eine inkorrekte Applikationshäufigkeit (n=2), Erhalt der falschen Behandlung (n=1) sowie übermäßige Dosiserhöhung ohne Zwischenschritte (n=1).

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; BUD/FOR: Budesonid/Formoterol; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; FP/SALM: Fluticasonpropionat/Salmeterol; Inh.: Inhalation; OD: einmal täglich.

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Fregate

Studie	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	65 (31)	86 (41)
weiblich	145 (69)	124 (59)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	49,3 (14,67)	47,5 (14,99)
Median (min; max)	51,0 (17; 75)	48,0 (18; 75)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
< 18 Jahre	1 (< 1)	2 (1)
19 bis < 64 Jahre	173 (82)	176 (84)
≥ 65 Jahre	36 (17)	32 (15)
<i>Alterklassen (Subgruppenanalyse), n (%)</i>		
≤ 50 Jahre	99 (47)	114 (54)
> 50 Jahre	111 (53)	96 (46)
<i>BMI</i>		
MW (SD)	29,03 (5,75)	27,83 (5,52)
Median (min; max)	28,70 (19,3; 52,1)	27,20 (17,0; 47,3)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
weiß	203 (96)	204 (97)
schwarz/afroamerikanisch	4 (2)	3 (1)
asiatisch	2 (1)	2 (1)
hawaiianisch/andere Pazifik-Insulaner	1 (< 1)	1 (< 1)

Studie	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)
<i>Region</i>		
Frankreich	104 (50)	105 (50)
Deutschland	106 (50)	105 (50)
<i>Raucherstatus zu Baseline, n (%)</i>		
Gegenwärtige Raucher (< 10 Packungsjahre ¹⁾)	20 (10)	23 (11)
ehemalige Raucher (< 10 Packungsjahre ¹⁾)	49 (23)	49 (23)
Nichtraucher	141 (67)	138 (66)
<i>Zigarettenverbrauch gegenwärtige Raucher, Packungsjahre²⁾</i>	N=20	N=23
MW (SD)	5,4 (3,1)	5,7 (5,3)
Median (min; max)	5,5 (0; 10,0)	5,0 (0; 25,0)
<i>Jahreszeit bei Randomisierung, n (%)</i>		
Frühjahr	28 (13)	27 (13)
Sommer	19 (9)	20 (10)
Herbst	117 (56)	116 (55)
Winter	46 (22)	47 (22)
<i>Krankheitsdauer, n (%)</i>		
≥ 1 bis < 5 Jahre	47 (22)	32 (15)
≥ 5 bis < 10 Jahre	42 (20)	51 (24)
≥ 10 Jahre	121 (58)	127 (60)
MW (SD)	14,9 (11,72)	18,0 (14,71)
Median (min; max)	13,0 (1; 64)	15,0 (1; 71)
<i>Exazerbationen im Jahr vor Randomisierung, n (%)</i>		
0	155 (74)	162 (77)
1	31 (15)	25 (12)
> 1	24 (11)	23 (11)
MW (SD)	0,4 (0,82)	0,4 (0,94)
Median (min; max)	0,0 (0; 4)	0,0 (0; 5)
<i>Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden bedurften (ohne Krankenhausaufenthalt), n (%)</i>		
0	173 (82)	175 (83)
1	27 (13)	19 (9)
>1	10 (5)	16 (8)
<i>Exazerbationen im Jahr vor Randomisierung mit Krankenhausaufenthalt, n (%)</i>		
0	210 (100)	209 (99)
1	0	1 (< 1)
<i>ACT-Gesamtscore, n (%)³⁾</i>		
< 15	207	207
15–19	3 (1)	3 (1)
20–24	203 (97)	203 (97)
≥ 25	1 (1)	1 (1)
<i>Asthma-Erhaltungstherapie 3 Monate vor Randomisierung, n (%)</i>		
ICS-Erhaltungstherapie	191 (91)	191 (91)
Erhaltungstherapie ohne ICS	17 (8)	17 (8)
keine Erhaltungstherapie	2 (1)	2 (1)

Studie	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)
<i>Vorbehandlung (≥ 5 % in einem Studienarm), n (%)</i>		
Jegliche Medikation	199 (95)	194 (92)
Salbutamol	118 (56)	113 (54)
Budesonid	89 (42)	85 (40)
Beclometason dipropionate	43 (20)	43 (20)
Fluticason propionate	34 (16)	35 (17)
Beclometason	12 (6)	8 (4)
Montelukast Natrium	9 (4)	10 (5)

¹⁾ Raucher und ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahre waren von der Studie ausgeschlossen.

²⁾ Packungsjahre = (Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag/20) x Anzahl der Raucherjahre

³⁾ Patienten mit einem ACT-Gesamtscore von < 15 oder ≥ 20 zu Baseline wurden als Protokollverletzter aufgenommen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; BMI: Body-Mass-Index; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

2.5.1.4 Studie HZA113091

Die ITT-Population der Studie HZA113091 bestand aus 403 Patienten in jeder Studiengruppe (FF/VI vs. FP/SALM), davon brachen jeweils 11 % die Studie vorzeitig ab (Tabelle 31).

Tabelle 31: Allgemeine Angaben der Studie HZA113091

Studie HZA113091	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)
ITT-Population, n	403	403
Frühzeitiger Studienabbruch, n (%)	45 (11)	46 (11)
<i>Gründe für Abbruch, n (%)</i>		
Unerwünschtes Ereignis	6 (1)	8 (2)
Entzug der Einwilligungserklärung	7 (2)	9 (2)
Lost to Follow-up	5 (1)	7 (2)
Nichteinhaltung des Protokolls	7 (2)	10 (2)
Mangelnde Wirksamkeit	20 (5)	11 (3)
Entscheidung des Prüfarztes	0	1 (< 1)
Erreichen von prädefinierten Abbruchkriterien (Schwangerschaft, Abnormitäten im Leberfunktionstest)	0	0 ¹⁾
Protokollverletzungen bei Einschluss, Ausschluss und Randomisierung, n (%)	4 (< 1)	0
Wichtige Protokollverletzungen, mit Ausschluss aus der PP-Population, n (%)	41 (10)	20 (5)
<i>Dauer der Therapie nach Inhalator²⁾, Tage</i>		
DISKUS		
MW (SD)	161,0 (30,3)	159,2 (33,1)
Median (min; max)	169,0 (1; 224)	169,0 (1; 186)
NDPI		
MW (SD)	160,0 (30,2)	158,4 (32,8)
Median (min; max)	168 (1 ; 224)	168 (1; 185)

¹⁾ Ein Patient brach nach Erreichen der Lebergrenzwerte ab. Dies wurde als Abbruch aufgrund eines UE berichtet.

²⁾ Aufgrund des Double-Dummy Studiendesigns wurden beide Inhalatoren in beiden Studienarmen eingesetzt.

Abkürzungen: FF/VI: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; NDPI: Novel Dry Powder Inhaler; PP: Per-Protokoll; SD: Standardabweichung.

Tabelle 32: Angaben zur Begleitmedikation der Studie HZA113091

Studie HZA113091	FF/VI (N=210) n (%)	Kontrolle (N=210) n (%)
Asthma-bezogene Begleitmedikamente ¹⁾ , n (%)	28 (7)	27 (7)
<i>Häufigste Begleitmedikamente ohne Bezug zu Asthma (≥ 10 % in einem Studienarm), n (%)</i>		
Jegliche Begleitmedikamente	302 (75)	287 (71)
Paracetamol	81 (20)	55 (14)
Ibuprofen	53 (13)	45 (11)
Loratadin	44 (11)	40 (10)

¹⁾ Kein Asthma-bezogenes Arzneimittel wurde von > 2 % der Studienteilnehmerinnen eingenommen.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol.

Die Charakteristika der Studienpopulation der Studie HZA113091 sind in Tabelle 33 dargestellt. Beide Studiengruppen waren vergleichbar hinsichtlich soziodemographischer Merkmale, der Dauer der Asthmaerkrankung und der Werte der Einsekundenkapazität (FEV1) zu Baseline.

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HZA113091

Studie	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	159 (39)	158 (39)
weiblich	244 (61)	245 (61)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	43,8 (15,9)	41,9 (16,9)
Median (min; max)	46,0 (12; 79)	43,0 (12; 80)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
< 18 Jahre	31 (8)	41 (10)
≥ 18 und < 65 Jahre	341 (85)	323 (80)
≥ 65 Jahre	31 (8)	39 (10)
<i>Gewicht</i>		
MW (SD)	74, 1 (19,8)	73,8 (22,9)
Median (min; max)	72,0 (33,0; 154,5)	69,0 (35,0; 178,6)
<i>Raucherstatus, n (%)</i>		
nie geraucht	326 (81)	330 (82)
früher geraucht	77 (19)	73 (18)
<i>Dauer der Asthmaerkrankung (Jahre)</i>		
MW (SD)	22,0 (15,9)	20,7 (14,5)
Median (min; max)	18,0 (0; 72)	18 (0; 63)
<i>Asthma-Erhaltungstherapie vor Screening¹⁾, n (%)</i>		
ICS-Erhaltungstherapie	125 (31)	123 (31)
ICS/LABA-Erhaltungstherapie	279 (69)	279 (69)
fehlende Angabe	3 (< 1)	2 (< 1)
<i>FEV1 in Prozent des erwarteten Sollwertes zu Baseline</i>		
MW (SD)	N=401 68,0 (11,7)	N=401 68,8 (11,0)
Median (min; max)	70,2 (41; 88)	70,9 (40; 85)

Studie	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)
ACT-Gesamtscore	N=400	N=400
MW (SD)	18,9 (4,1)	18,8 (4,3)
Median (min; max)	19,0 (5; 25)	19,0 (5; 25)

¹⁾ ICS-Medikamente konnten allein oder als Teil der Kombination ICS/LABA eingenommen werden.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FEV1: Einsekundenkapazität; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

2.5.2 Mortalität

2.5.2.1 SLS Asthma

Im Studienverlauf sind nur wenige Todesfälle aufgetreten. In der ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA waren nach 52 Wochen 5 von 1359 Patienten der Interventionsgruppe und 7 von 1357 Patienten der Kontrollgruppe verstorben (Relatives Risiko (RR): 0,71; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,23;2,24]; p=0,770).

2.5.2.2 Studie 201378

In der Studie 201378 sind keine Todesfälle aufgetreten.

2.5.2.3 Studie Fregate

In der Studie Fregate sind keine Todesfälle aufgetreten.

2.5.2.4 Studie HZA113091

In der Studie HZA113091 sind keine Todesfälle aufgetreten.

2.5.3 Morbidität

2.5.3.1 SLS Asthma

Schwere Asthmaexazerbationen

Schwere Asthmaexazerbationen traten bei 33 % der Patienten in der Interventionsgruppe vs. 36 % der Patienten in der Kontrollgruppe auf (Tabelle 34). Basierend auf den Jahresraten (Berücksichtigung aller aufgetretenen Ereignisse) und der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 34: Schwere Asthmaexazerbationen nach 52 Wochen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Schwere Asthmaexazerbationen	FF/VI	Kontrolle	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Gesamt			
Anzahl Patienten	1359	1357	
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	449 (33)	491 (36)	k. A.
Jahresrate ¹⁾ [95%-KI]	0,47 [0,43;0,52]	0,52 [0,48;0,57]	Rate Ratio ²⁾ 0,91 [0,80;1,02]; 0,116
Zeit bis zum ersten Ereignis			HR ³⁾ 0,89 [0,78;1,01]; 0,068

Schwere Asthmaexazerbationen	FF/VI	Kontrolle	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn			
Anzahl Patienten	143	156	
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	37 (26)	51 (33)	k. A.
Jahresrate ¹⁾ [95%-KI]	0,34 [0,26;0,45]	0,46 [0,36;0,58]	Rate Ratio ²⁾ 0,74 [0,53;1,04]; 0,081
Zeit bis zum ersten Ereignis			HR ³⁾ 0,66 [0,43;1,02]; 0,059

¹⁾ LS Mean.

²⁾ Rate Ratio basierend auf GLM (Negativ-Binomial) mit logistischer Link-Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable und den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT-Gesamtscore zu Baseline gemäß Randomisierungs-Stratifizierung, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Geschlecht und Alter.

³⁾ Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT-Gesamtscore (Baseline), Stratifizierung, Geschlecht und Alter.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; GLM: generalisiertes lineares Modell; HR: Hazard Ratio; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LS: Least Squares.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für den Endpunkt schwere Exazerbationen (Analyse der Jahresraten und Time-to-Event-Analyse) keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch den ACT-Score, die Altersklasse, das Geschlecht oder die Therapieanpassung.

Asthma Control Test

Die Rücklaufquote für den Asthma Control Test (ACT) betrug zu Woche 52 in der FF/VI-Gruppe 90 % und in der Kontrollgruppe 91 %. Fehlende Werte wurden für die Responderanalysen als Non-Responder gewertet.

Ein Ansprechen, definiert als ACT-Score ≥ 20 oder Verbesserung des ACT-Score um ≥ 3 im Vergleich zum Baselinewert, erreichten 60 % der Patienten der Interventionsgruppe vs. 50 % der Patienten der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant (Tabelle 35). Ein signifikanter Effekt zugunsten FF/VI zeigte sich auch bei Betrachtung der Einzelkomponenten.

In der Teilpopulation der Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 35: ACT-Responderanalysen zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Population/Subgruppe Responderkriterium	Anteil Patienten, n (%)		RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI	Kontrolle	
Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Gesamt			
Anzahl Patienten	1359	1357	
ACT-Verbesserung um ≥ 3	608 (45)	473 (35)	0,78 [0,71;0,86]; <0,001
ACT-Gesamtscore ≥ 20	661 (49)	491 (36)	0,74 [0,68;0,81]; <0,001
ACT-Verbesserung um ≥ 3 oder ACT-Gesamtscore ≥ 20	818 (60)	684 (50)	0,84 [0,78;0,90]; <0,001

Population/Subgruppe Responderkriterium	Anteil Patienten, n (%)		RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI	Kontrolle	
Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn			
Anzahl Patienten	143	156	
ACT-Verbesserung um ≥ 3	79 (55)	85 (54)	0,99 [0,80; 1,21]; 0,988
ACT-Gesamtscore ≥ 20	60 (42)	59 (38)	0,90 [0,68;1,19]; 0,541
ACT-Verbesserung um ≥ 3 oder ACT-Gesamtscore ≥ 20	82 (57)	93 (60)	1,04 [0,86;1,26]; 0,779
Subgruppenanalyse Therapieanpassung			
Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Subgruppe: Relevante Therapieanpassung			
Anzahl Patienten	320	154	
ACT-Verbesserung um ≥ 3	91 (28)	53 (34)	1,21 [0,92;1,60]; 0,223
ACT-Gesamtscore ≥ 20	102 (32)	43 (28)	0,88 [0,65;1,18]; 0,442
ACT-Verbesserung um ≥ 3 oder ACT-Gesamtscore ≥ 20	131 (41)	72 (47)	1,14 [0,92;1,41]; 0,272
Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Subgruppe: Keine relevante Therapieanpassung			
Anzahl Patienten	1039	1203	
ACT-Verbesserung um ≥ 3	517 (50)	420 (35)	0,70 [0,64;0,77]; <0,001
ACT-Gesamtscore ≥ 20	559 (54)	448 (37)	0,69 [0,63;0,76]; <0,001
ACT-Verbesserung um ≥ 3 oder ACT-Gesamtscore ≥ 20	687 (66)	612 (51)	0,77 [0,72;0,83]; <0,001

¹⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko, p-Wert basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; RR: Relatives Risiko.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten einen Beleg ($p < 0,001$) für eine Effektmodifikation durch relevante Therapieanpassung für alle Responderanalysen. Der signifikante Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe zeigte sich nur bei Patienten ohne Therapieanpassung, nicht aber bei den Patienten mit relevanter Therapieanpassung (Tabelle 35).

Für den kombinierten Endpunkt ACT-Score ≥ 20 oder Verbesserung des ACT-Score um ≥ 3 im Vergleich zum Baselinewert und die Einzelkomponente Verbesserung des ACT-Score um ≥ 3 zeigten Interaktionstest keine Belege für eine signifikante Effektmodifikation durch den ACT-Score zu Studienbeginn, die Altersklasse oder das Geschlecht.

Für die Einzelkomponente ACT-Score ≥ 20 besteht eine signifikante Interaktion mit dem ACT-Score zu Baseline ($p = 0,003$). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nur in der Subgruppe ACT ≤ 15 (RR: 0,52; 95%-KI: [0,43;0,63]; $p < 0,001$) und Subgruppe ACT 16–19 (RR: 0,80; 95%-KI: [0,69;0,94]; $p = 0,006$) signifikant, nicht aber in der Subgruppe ACT ≥ 20 (RR: 0,91; 95%-KI: [0,82;1,02]; $p = 0,114$).

EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquote für die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) lag nach 52 Wochen bei 94 %.

Im Vergleich zu Baseline verbesserte sich der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS in der Interventionsgruppe um 4,0 Punkte und in der Kontrollgruppe um 2,3 Punkte. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Der Effekt liegt jedoch basierend auf Hedges' g unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2. Informationen zu EQ-5D-VAS-Baselinewerten der ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 36: Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

EQ-5D-VAS	FF/VI		Kontrolle		MWD ³⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges' g ⁴⁾ [95%-KI]
	n (%) ¹⁾	MW ²⁾ (SE)	n (%) ¹⁾	MW ²⁾ (SE)	
Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Gesamt					
Anzahl Patienten	1359		1357		
Baseline	k. A.		k. A.		
Veränderung zu Baseline an Woche 52	1283 (94)	4,0 (0,5)	1271 (94)	2,3 (0,5)	1,7 [0,2;3,1]; 0,024 0,1 [0,02;0,17]
Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn					
Anzahl Patienten	143		156		
Baseline	k. A.		k. A.		
Veränderung zu Baseline an Woche 52	131 (92)	5,4 (2,0)	139 (89)	4,5 (1,9)	0,9 [-3,4;5,2]; 0,680 ---

¹⁾ Rücklauf der Fragebögen und Rücklaufquote.

²⁾ LS Mean.

³⁾ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit folgenden Kovariablen: Randomisierte Behandlung, Baseline-ACT-Gesamtscore, Geschlecht, Alter und Baseline EQ-5D-VAS-Score.

⁴⁾ Eigene Berechnung.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; ANCOVA: Analysis of Covariance; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; k. A. keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe oder Geschlecht. Es zeigte sich zudem keine signifikante Interaktion mit der Variable Therapieanpassung.

Hospitalisierung

Tabelle 37: Hospitalisierung nach 52 Wochen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Hospitalisierung	FF/VI	Kontrolle	Rate Ratio ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Gesamt			
Anzahl Patienten	1359	1357	
<i>Hospitalisierung gesamt</i>			
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	368 (27)	353 (26)	
Jahresrate ¹⁾ [95%-KI]	0,46 [0,41;0,52]	0,41 [0,36;0,46]	1,14 [0,97;1,34]; 0,119
Gesamttagessanzahl pro Patient			
Anzahl Patienten	367	351	---
MW (SD)	4,5 (8,53)	4,1 (7,48)	
Median (min; max)	2,0 (1; 85)	2,0 (1; 88)	
<i>Hospitalisierung aufgrund von Asthma</i>			
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	112 (8)	92 (7)	
Jahresrate ¹⁾ [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamttagessanzahl pro Patient			
Anzahl Patienten	112	92	---
MW (SD)	3,2 (4,37)	2,5 (2,52)	
Median (min; max)	2,0 (1; 38)	1,0 (1; 15)	
Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn			
Anzahl Patienten	143	156	
<i>Hospitalisierung Gesamt</i>			
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	45 (31)	37 (24)	
Jahresrate ¹⁾ [95%-KI]	0,53 [0,38;0,75]	0,40 [0,28;0,57]	1,34 [0,82;2,17]; 0,242
Gesamttagessanzahl pro Patient			
Anzahl Patienten	45	37	---
MW (SD)	4,6 (6,54)	5,8 (15,01)	
Median (min; max)	2,0 (1; 34)	2,0 (1; 88)	
<i>Hospitalisierung aufgrund von Asthma</i>			
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	12 (8)	8 (5)	
Jahresrate ¹⁾ [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamttagessanzahl pro Patient			
Anzahl Patienten	12	8	---
MW (SD)	2,2 (1,85)	2,5 (1,41)	
Median (min; max)	1,0 (1; 6)	2,5 (1; 4)	

¹⁾ LS Mean.

²⁾ Rate Ratio basierend auf GLM (Negativ-Binomial) mit logistischer Link-Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable und den Kovariablen: randomisierte Behandlung, ACT-Gesamtscore zu Baseline gemäß Randomisierungs-Stratifizierung, Geschlecht und Alter.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; GLM: generalisiertes lineares Modell; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; k. A. keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; MW: Mittelwert; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keine Belege für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe, Geschlecht oder relevante Therapieanpassung.

2.5.3.2 Studie 201378

Schwere Asthmaexazerbationen

Tabelle 38: Schwere Asthmaexazerbationen – Studie 201378, ITT-Population

Schwere Asthmaexazerbationen	FF/VI (N=504)	Kontrolle (N=501)	RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	19 (4)	20 (4)	0,94 [0,51;1,75]; 0,985

¹⁾ Nicht adjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Es traten keine schweren Asthmaexazerbationen nach der Behandlungsphase (Follow-up) auf.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keine Belege für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe, Geschlecht oder Herkunft.

Asthma Contol Test

Die Baselinewerte waren für beide Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei die Mehrheit einen ACT-Gesamtscore von ≥ 20 hatte (Einschlusskriterium war kontrolliertes Asthma). Die Rücklaufquote lag nach 24 Wochen gemessen an der ITT-Population zwischen 94 % (FF/VI-Studienarm) und 93 % im (FP/SALM-Studienarm). Im Anteil der Responder (ACT-Gesamtscore ≥ 20 ; Verbesserung um ≥ 3) zeigte sich nach 24 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 39).

Tabelle 39: ACT-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie 201378, ITT-Population

ACT	Anteil Patienten, n (%)		RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI (N=504)	Kontrolle (N=501)	
Baseline MW (SD)	23,6 (1,86)	23,5 (2,00)	---
Responsekriterium, n (%)			
Verbesserung um ≥ 3	32 (6)	25 (5)	0,79 [0,47;1,31]; 0,427
Gesamtscore ≥ 20 ²⁾	435 (86)	434 (87)	1,00 [0,96;1,05]; 0,956

¹⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

²⁾ Patienten mit fehlenden Daten wurden als Nonresponder gewertet.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keine Belege für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe, Geschlecht oder Herkunft.

2.5.3.3 Studie Fregate

Schwere Asthmaexazerbationen

Der Anteil an Patienten, die während der Studie eine schwere Asthmaexazerbation erlitten, war gering. Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet (Tabelle 40).

Tabelle 40: Schwere Asthmaexazerbationen – Studie Fregate, ITT-Population

Schwere Asthmaexazerbationen	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	10 (5)	14 (7)	RR ¹⁾ : 0,71 [0,32;1,57]; 0,528
Jahresrate ²⁾	0,09	0,13	Rate Ratio ³⁾ : 0,7 [0,3;1,5]; 0,307
Zeit bis zum ersten Ereignis			HR ⁴⁾ : 0,66 [0,29;1,49]; 0,314

¹⁾ Nicht adjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

²⁾ LS Mean.

³⁾ Basierend auf GLM unter Annahme einer Poisson-Verteilung mit Log-Link-Funktion und der logarithmierten Behandlungszeit als Offset-Variable, adjustiert für Behandlung, Anzahl schwerer Asthmaexazerbationen vor Randomisierung, Geschlecht, Alter und Herkunft

⁴⁾ Cox-Proportional-Hazards-Modell mit randomisierter Behandlung, Geschlecht, Alter und Herkunft als Kovariablen. Zensurierung aller Patienten ohne schwere Asthmaexazerbation bis zu Tag 168.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; GLM: generalisiertes lineares Modell; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; RR: Relatives Risiko.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keine Belege für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe, Geschlecht oder Land.

Asthma Control Test

Die ACT-Baselinewerte waren mit einem Mittelwert von 17 für beide Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rücklaufquote lag nach 24 Wochen gemessen an der ITT-Population zwischen 86 % (FF/VI-Arm) und 88 % (Kontrollarm). Im Anteil der Responder mit ACT-Gesamtscore ≥ 20 , Verbesserung des ACT-Score um ≥ 3 als auch dem kombinierten Endpunkt zeigte sich nach 24 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 41).

Tabelle 41: ACT-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie Fregate, ITT-Population

ACT	Anteil Patienten, n (%)		RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)	
Baseline MW (SD)	17,2 (1,55)	17,2 (1,58)	---
Responsekriterium, n (%)			
Verbesserung um ≥ 3	133 (63)	124 (59)	0,93 [0,80;1,09]; 0,423
Gesamtscore ≥ 20	142 (68)	131 (62)	0,92 [0,80;1,06]; 0,306
Verbesserung um ≥ 3 oder Gesamtscore ≥ 20	146 (70)	140 (67)	0,96 [0,84;1,09]; 0,601

¹⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

Eine signifikante Interaktion zeigte sich ausschließlich für das Geschlecht bei dem Endpunkt Verbesserung um ≥ 3 oder Gesamtscore ≥ 20 ($p=0,036$). Bei Männern ergab sich basierend auf diesem p -Wert des Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur zwar kein signifikantes Ergebnis, numerisch war der Anteil der männlichen Responder in der Interventionsgruppe jedoch höher als in der Kontrollgruppe (85 vs. 70 %; RR: 0,82; 95%-KI: [0,69;0,98]; $p=0,054$). Bei Frauen zeigte sich genau wie in der Gesamtanalyse kein Unterschied.

EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquoten betragen nach 24 Wochen für die EQ-5D-VAS 85 bzw. 88 %. Es wurde kein Unterschied in der Veränderung in der EQ-5D-VAS zwischen den Gruppen beobachtet (Tabelle 42).

Tabelle 42: Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 24 – Studie Fregate, ITT-Population

EQ-5D-VAS	FF/VI (N=210)		Kontrolle (N=210)		MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
	n (%) ²⁾	MW (SD)	n (%) ²⁾	MW (SD)	
Baseline	203 (97)	73,6 (16,58)	209 (> 99)	75,0 (16,04)	---
Veränderung zu Baseline an Woche 24	178 (85)	5,3 (0,97)	184 (88)	5,9 (0,95)	-0,6 [-3,3; 2,1]; 0,650

¹⁾ LS Mean Diffence basierend auf ANCOVA-Modell mit den Kovariablen: Randomisierte Behandlung, Baseline EQ-5D-VAS-Score, Geschlecht, Alter und Land als Kovariablen.

²⁾ Rücklauf der Fragebögen und Rücklaufquote.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keine Belege für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe, Geschlecht oder Land.

2.5.3.4 Studie HZA113091

Schwere Asthmaexazerbationen

Die Inzidenz von Asthmaexazerbationen war in den Behandlungsgruppen gering und vergleichbar (Tabelle 43). Es traten keine Exazerbationen während des einwöchigen Follow-Ups auf.

Tabelle 43: Schwere Asthmaexazerbationen während der 24-wöchigen Behandlungsphase – Studie HZA113091

Schwere Asthmaexazerbationen	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	10 (2)	12 (3)	0,83 [0,36;1,91]; 0,829

¹⁾ P-Wert basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; KI: Konfidenzintervall; Relatives Risiko.

Subgruppenanalysen

Die Interaktionstests zum Endpunkt Anteil schwerer Exazerbationen ergaben keinen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Merkmale Alter, Geschlecht und Region. Für die Subgruppen ACT-Score < 20 und ≥ 20 zeigte sich jedoch eine statistisch signifikante Effektmodifikation ($p=0,044$). Der pU verweist an dieser Stelle auf die Problematik des multiplen Testens. Für die Subgruppe ACT ≥ 20 zeigte sich ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Risiko für Exazerbationen (RR: 2,98; 95%-KI: [0,61;14,61]). In der Subgruppe ACT < 20 lag das Relative Risiko bei 0,40 (95%-KI: [0,13;1,26]).

Asthma Control Test

Von 88 % der Patienten in der Interventionsgruppe und 87 % der Patienten in der Kontrollgruppe lagen Angaben zum ACT nach 24 Wochen vor. Fehlende Werte wurden in den Responderanalysen als Non-Responder gewertet.

Ein Ansprechen, definiert als ACT-Score ≥ 20 oder Verbesserung des ACT-Score um ≥ 3 im Vergleich zum Baselinewert, erreichten in beiden Behandlungsgruppen eine vergleichbare Anzahl von Patienten (Tabelle 44). Zu beachten ist, dass die ACT-Baselinewerte mit einem Median von 19 bereits relativ hoch waren.

Tabelle 44: ACT-Responderanalysen nach 24 Wochen – Studie HZA11309, ITT-Population

ACT	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Baseline Gesamtscore	N=400	N=400	
MW (SD)	18,9 (4,1)	18,8 (4,3)	---
Median (min; max)	19,0 (5; 25)	19,0 (5; 25)	
Responsekriterium²⁾, n (%)			
Verbesserung um ≥ 3	151 (37)	149 (37)	0,99 [0,82;1,18]; 0,942
Gesamtscore ≥ 20	266 (66)	253 (63)	0,95 [0,86;1,05]; 0,377

¹⁾ P-Wert basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

²⁾ Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

Die Interaktionstests ergaben keinen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Merkmale.

EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquote für den EQ-5D-VAS lag nach 24 Wochen bei 85 % im FF/VI-Studienarm und 87 % im Kontrollarm. Im Vergleich zu Baseline verbesserte sich die FF/VI-Behandlungsgruppe um 5,5 Punkte und die Kontrollgruppe um 4,1 Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 1,4 Punkten ist statistisch nicht signifikant (Tabelle 45).

Tabelle 45: Veränderung zu Baseline EQ-5D-VAS nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population

EQ-5D-VAS	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)	MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
Rücklauf zu Woche 24, n (%)	343 (85)	349 (87)	
Baseline MW (SD)	80,4 (15,0)	80,0 (14,2)	
Mittlere Veränderung ²⁾ (SE)	5,5 (0,6)	4,1 (0,6)	1,4 [-0,3;3,0]; 0,11

¹⁾ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit den Kovariablen randomisierte Behandlung, Geschlecht, Region, Alter und EQ-5D-VAS-Score (Baseline).

²⁾ LS Mean.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Merkmale.

Asthma-bezogene Besuche einer Notaufnahme und Hospitalisierungen

In beiden Behandlungsarmen erforderten Asthmasymptome nur selten die Inanspruchnahme einer Notaufnahme bzw. die stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus (Tabelle 46).

Tabelle 46: Asthma-bezogene Versorgung im Krankenhaus während der 24-wöchigen Behandlungsphase – Studie HZA113091

HZA113091	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)
<i>Besuch einer Notaufnahme, n (%)</i>		
0	400 (>99)	398 (99)
1	1 (< 1)	4 (< 1)
2	2 (< 1)	1 (< 1)
<i>Tage einer Hospitalisierung, n (%)</i>		
0	402 (> 99)	401 (> 99)
4	1 (< 1)	0
> 4	0	2 (< 1)

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol.

Subgruppenanalysen

Aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

2.5.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in den Studien mit dem AQLQ(S) bzw. AQLQ(12+) erhoben. Im Dossier, Modul 4 legte der pU Auswertungen in Form von Responderanalysen unter Verwendung der Responder Schwelle von 0,5 vor. Die Minimal Important Difference (MID) wird als nicht ausreichend validiert eingeschätzt. Daher werden die Responderanalysen in der Studienbewertung nicht berücksichtigt und nur ergänzend in Anhang 2 abgebildet.

Die AQLQ-Ergebnisse werden in Form des Vergleiches der mittleren Veränderungen zu Baseline als kontinuierliche Daten in der Studienbewertung berücksichtigt.

2.5.4.1 SLS Asthma

Es liegen keine Daten für den Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ zwischen den Gruppen vor.

2.5.4.2 Studie 201378

Die Rücklaufquote des AQLQ nach 24 Wochen lag gemessen an der ITT-Population in beiden Gruppen bei 94 %. Die mittleren AQLQ(12+)-Gesamtscores waren mit jeweils 6,5 und 6,4 zu Baseline vergleichbar. Nach 24 Wochen zeigten sich in beiden Gruppen geringfügige Verschlechterungen in den AQLQ-Mittelwerten von etwa 0,1 Punkten; es bestand kein Unterschied. Die mittleren Veränderungen in den Einzeldomänen waren ebenfalls zwischen den Gruppen vergleichbar, statistische Analysen wurden hierfür nicht durchgeführt.

Tabelle 47: Veränderung im AQLQ(12+) nach 24 Wochen – Studie 201378, ITT-Population

AQLQ(12+)	FF/VI (N=504)	Kontrolle (N=501)
Gesamtwert		
Baseline MW (SD)	N=504 6,45 (0,591)	N=500 6,40 (0,662)
Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	N=471 -0,07 (0,026)	N=466 -0,10 (0,026)
MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,03 [-0,4;0,11]; k. A	

¹⁾ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit den Kovariablen randomisierte Behandlung, Geschlecht, Region, Alter und Baseline AQLQ.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; AQLQ(12+): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

2.5.4.3 Studie Fregate

Die Lebensqualität in der Studie wurde mit dem AQLQ(S) zu Baseline und Woche 24 erhoben. Dabei lag die Rücklaufquote nach 24 Wochen gemessen an der ITT-Population bei 85 % (FF/VI-Studienarm) und 88 % (ICS/LABA-Studienarm). Die mittleren AQLQ(S)-Gesamtscores waren mit jeweils 5,0 zu Baseline vergleichbar. Nach 24 Wochen war die mittlere Veränderung im AQLQ(S)-Gesamtscore nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. In den Einzeldomänen zeigte sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 48: Veränderung der AQLQ(S) nach 24 Wochen – Studie Fregate, ITT-Population

AQLQ(S)-Gesamtwert	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)	MWD ¹⁾ [95%-KI]
Baseline MW (SD)	N=205 (98) 5,00 (0,884)	N=208 (99) 5,03 (0,883)	
Veränderung zu Baseline an Woche 24 MW (SD)	N=179 (85) 0,77 (0,886)	N=184 (88) 0,74 (0,800)	0,03 [-0,14;0,20]

¹⁾ Eigene Berechnungen.

Abkürzungen: AQLQ(S): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung.

2.5.4.4 Studie HZA113091

Zu Woche 24 betrug die Rücklaufquote des AQLQ(12+) 85 bzw. 83 %. In der Interventionsgruppe verbesserte sich der AQLQ(12+)-Gesamtwert im Vergleich zu Baseline um 0,46 Punkte und in der Kontrollgruppe um 0,37 Punkte. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Tabelle 49). In den Domänen Einschränkung der Aktivität, Asthmasymptomatik und Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen. In der Domäne Einfluss von Umweltreizen zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung zu Baseline von 0,27 (95%-KI: [0,11;0,43]). Basierend auf Hedges' g ist der Effekt nicht klinisch relevant.

Tabelle 49: Veränderung im AQLQ(12+) nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population

AQLQ(12+)	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)
Gesamtwert		
Rücklauf zu Woche 24, n (%)	342 (85)	335 (83)
Baseline MW (SD)	N=394 5,4 (1,1)	N=396 5,4 (1,1)
Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	N=342 0,46 (0,043)	N=335 0,37 (0,043)
MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,09 [-0,03;0,21]; 0,130	
Domäne Einfluss von Umweltreizen		
Rücklauf zu Woche 24, n (%)	338 (84)	335 (83)
Baseline MW (SD)	N=388 4,9 (1,4)	N=396 5,1 (1,4)
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	N=338 0,58 (0,058)	N=335 0,31 (0,058)
MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,27 [0,11;0,43]; <0,001	
Hedges' g ²⁾ [95%-KI]	0,25 [0,10;0,41]	

¹⁾ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit den Kovariablen randomisierte Behandlung, Geschlecht, Region, Alter und Baseline-AQLQ.

²⁾ Eigene Berechnung basierend auf LS Mean.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; AQLQ(12+): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

2.5.5 Sicherheit

2.5.5.1 SLS Asthma

Die mittlere Therapiedauer mit der initialen Klasse der Studienmedikation (FF/VI bzw. ICS/LABA) unabhängig von der Dosierung betrug in der Interventionsgruppe 307 Tage und in der Kontrollgruppe 355 Tage (die mediane Therapiedauer war mit 365 und 366 Tagen vergleichbar) (vgl. Tabelle 24).

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der SLS Asthma nicht erfasst. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) trat in beiden Gruppen bei 14 % der Patienten auf. SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten traten bei 1 % der Patienten auf (Tabelle 50). Basierend auf dem Relativen Risiko wurden keine signifikanten Ergebnisse berichtet. Für den Endpunkt Pneumonie wurde zusätzlich eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Da laut Angaben in dem Analysebericht die Modellannahmen des Proportional Hazards nicht erfüllt waren, wird der Effektschätzer Hazard Ratio (HR) nicht in der Studienbewertung dargestellt.

Tabelle 50: Zusammenfassung der während der Behandlung aufgetretenen SUE – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	Anteil Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)		RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI	Kontrolle	
Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Gesamt			
Anzahl Patienten	1359	1357	
SUE (nicht tödlich)	194 (14)	190 (14)	1,02 [0,85;1,23]; 0,881
SUE oder arzneimittelassoziierte UE, die zum Therapie- oder Studienabbruch führten	16 (1)	8 (< 1)	2,00 [0,86;4,65]; 0,152
SUE (nicht tödlich) von besonderem Interesse (ohne Pneumonien)	k. A.	k. A.	k. A.
Nebennierensuppression	0	1 (< 1)	nicht schätzbar
Asthma/Bronchospasmus	20 (1)	26 (2)	0,77 [0,43;1,37]; 0,454
Kardiovaskuläre Ereignisse	35 (3)	29 (2)	1,21 [0,74;1,96]; 0,531
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	22 (2)	27 (2)	0,81 [0,47;1,42]; 0,561
Auswirkungen auf den Glukosespiegel	8 (< 1)	12 (< 1)	0,67 [0,27;1,62], 0,499
Effekt auf den Kaliumspiegel	4 (< 1)	1 (< 1)	3,99 [0,45;35,69]; 0,372
Hypersensitivität	6 (< 1)	3 (< 1)	2,00 [0,50;7,97]; 0,506
Lokale Steroideffekte	1 (< 1)	0	nicht schätzbar
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	5 (< 1)	6 (< 1)	0,83 [0,25;2,72]; 0,998
Okuläre Nebenwirkungen	10 (< 1)	3 (< 1)	3,33 [0,92;12,07]; 0,096
Tremor	0	0	nicht schätzbar
Pneumonien	14 (1)	12 (< 1)	1,16 [0,54;2,51]; 0,847

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	Anteil Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)		RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI	Kontrolle	
Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn			
Anzahl Patienten	143	156	
SUE (nicht tödlich)	29 (20)	27 (17)	1,17 [0,73;1,88]; 0,610
SUE oder arzneimittelassoziierte UE, die zum Therapieabbruch führten	3 (2)	3 (2)	1,09 [0,22;5,32]; 0,760
SUE (nicht tödlich) von besonderem Interesse (ohne Pneumonien)	k. A.	k. A.	k. A.
Nebennierensuppression	0	0	nicht schätzbar
Asthma/Bronchospasmus	1 (< 1)	2 (1)	0,55 [0,05;5,95]; 0,940
Kardiovaskuläre Ereignisse	6 (4)	4 (3)	1,64 [0,47;5,68]; 0,644
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche	4 (3)	2 (1)	2,18 [0,41;11,73]; 0,603
Auswirkungen auf den Glukosespiegel	2 (1)	2 (1)	1,09 [0,16;7,64]; 0,677
Effekt auf den Kaliumspiegel	1 (< 1)	0	nicht schätzbar
Hypersensitivität	1 (< 1)	0	nicht schätzbar
Lokale Steroideffekte	0	0	nicht schätzbar
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	1 (< 1)	1 (< 1)	1,09 [0,07;17,28]; 0,517
Okuläre Nebenwirkungen	2 (1)	1 (< 1)	2,18 [0,20;23,80]; 0,940
Tremor	0	0	nicht schätzbar
Pneumonien	2 (1)	0	nicht schätzbar

¹⁾ Nicht adjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Subgruppenanalysen

In den Endpunkten SUE (nicht tödlich), SUE von besonderem Interesse und Pneumonie zeigten Interaktionstests mit den Merkmalen ACT zu Baseline, Alter, Geschlecht und relevante Therapieanpassung keine Belege für eine Effektmodifikation.

Für das Geschlecht zeigte sich eine signifikante Interaktion ($p=0,026$) im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von SUE. In der Subgruppe der Frauen lag ein signifikanter Effekt mit 15 FF/VI-Patientinnen (2 %) vs. 4 Patientinnen der Kontrollgruppe (< 1 %) zu ungunsten von FF/VI vor (RR: 3,83; 95%-KI: [1,28;11,49]; $p=0,019$). In der Subgruppe der Männer sind bei einem Patienten in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 4 Patienten in der Kontrollgruppe Therapieabbrüche aufgrund von SUE aufgetreten (nicht signifikanter Unterschied).

2.5.5.2 Studie 201378

Die mittlere Therapiedauer betrug für den DIKSUS-Inhalator 162 Tage in der Intervention- und 161 Tage in der Kontrollgruppe und für den ELLIPTA-Inhalator 161 Tage in der Intervention und 160 Tage in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Nachteil für FF/VI zeigte sich basierend auf UE von besonderem Interesse (Tabelle 51). Darüberhinaus traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Tabelle 51: Zusammenfassung UE während der Behandlungsphase – Studie 201378, ITT-Population

Unerwünschtes Ereignis	Anteil Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)		RR ¹⁾ [95%KI]; p-Wert*
	FF/VI (N=504)	FP/S (N=501)	
Jegliches UE	229 (45)	213 (43)	
SUE (nicht tödlich)	6 (1)	4 (1)	1,49 [0,42;5,25]; 0,758
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	9 (2)	6 (1)	1,49 [0,53;4,16]; 0,611
UE von besonderem Interesse	72 (14)	50 (10)	1,43 [1,02;2,01]; 0,046
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	22 (4)	13 (3)	1,68 [0,86;3,30]; 0,174
Lokale Steroideffekte	21 (4)	16 (3)	1,30 [0,69; 2,47]; 0,515
Kardiovaskuläre Ereignisse	7 (1)	9 (2)	0,77 [0,29;2,06]; 0,792
Hypersensitivität	17 (3)	14 (3)	1,21 [0,60;2,42]; 0,728
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche bzw. Knochenerkrankungen	3 (1)	0	nicht schätzbar
Auswirkungen auf Glukosespiegel	1 (< 1)	2 (<1)	0,50 [0,05;5,46]; 0,996
Okuläre Nebenwirkungen	2 (< 1)	0	nicht schätzbar
Tremor	1 (< 1)	1 (< 1)	0,99 [0,06;15,85]; 0,482
Pneumonien	2 (<1)	0	nicht schätzbar

¹⁾ Nicht adjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Subgruppenanalysen

Für einige Endpunkte, beispielsweise SUE, wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als 10 in beiden Behandlungsgruppen) keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die untersuchten Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Interaktionen, mit Ausnahme des Subgruppenmerkmals Region bei UE von besonderem Interesse ($p=0,034$). Für Europa bestand ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse in der FF/VI-Gruppe (RR: 2,52; 95%-KI: [1,31;4,86]; $p=0,006$).

Tabelle 52: UE gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 3\%$ während und nach der Behandlungsphase – Studie 201378

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FF/VI (N=504) n (%)	Kontrolle (N=501) n (%)
Infektionen	151 (30)	144 (29)
Nasopharyngitis	61 (12)	67 (13)
Pharyngitis	15 (3)	13 (3)
Bronchitits	20 (4)	10 (2)
Nervensystem	47 (9)	45 (9)
Kopfschmerzen	41 (8)	37 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	36 (7)	37 (7)
Oropharyngeale Schmerzen	13 (3)	12 (2)
Gastrointestinale Störungen	34 (7)	31 (6)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	28 (6)	21 (4)

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

2.5.5.3 Studie Fregate

Während der Behandlungsperiode wurden ausschließlich SUE und arzneimittelassoziierte UE erfasst. Nach der Behandlungsphase wurden keine weiteren SUE sowie arzneimittelassoziierten UE erfasst. Die für die Studienbewertung relevanten Sicherheitsendpunkte sind in Tabelle 53 zusammenfassend abgebildet. Die Expositionszeit war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (im Mittel 162 bzw. 165 Tage).

Tabelle 53: Zusammenfassung der unter Behandlung aufgetretenen SUE – Studie Fregate, Sicherheitspopulation

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	FF/VI (N=209) n (%)	Kontrolle (N=210) n (%)	RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
SUE (nicht tödlich)	3 (1)	4 (2)	0,75 [0,17;3,31]; 1,000
SUE oder arzneimittelassoziierte UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ²⁾	8 (4)	4 (2)	2,00 [0,61;6,54]; 0,380
SUE (nicht tödlich) von besonderem Interesse	0	0	nicht schätzbar
Pneumonien	0	0	nicht schätzbar

¹⁾ Nicht adjustiertes Relatives Risiko basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

²⁾ Kein SUE führte zu einem Abbruch der Studienmedikation.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

In beiden Behandlungsgruppen war der Anteil an Patienten, die mindestens ein nicht tödliches SUE aufwiesen, sehr gering, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Der Anteil an Patienten mit SUE oder arzneimittelassoziierten UE, welche einen Abbruch der Studien-

medikation zur Folge hatten, war in der Interventionsgruppe etwas höher. Allerdings ging kein Therapieabbruch auf ein SUE zurück. Innerhalb der Studie traten keine Pneumonien oder SUE von besonderem Interesse auf.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für SUE oder arzneimittelassoziierte UE durchgeführt, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, da nur in diesem Endpunkt mehr als 10 Ereignisse kumuliert in beiden Gruppen auftraten; es wurden keine signifikanten Interaktionen gezeigt.

2.5.5.4 Studie HZA113091

Für die Analysen der Sicherheitsendpunkte wurde in der Studie HZA113091 die ITT-Population verwendet, die alle randomisierten Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation enthält. Patienten der FF/VI-Behandlungsgruppe wurden zwischen 160,0 und 161,0 Tage therapiert, Patienten in der Kontrollgruppe etwas kürzer zwischen 158,4 und 159,2 Tagen (vgl. Tabelle 31).

In der Studie HZA113091 trat bei 53 % der Patienten der Interventionsgruppe und 49 % der Patienten der Kontrollgruppe ≥ 1 UE auf. Schwerwiegende UE traten in beiden Gruppen bei ca. 1 % der Patienten auf. 6 Patienten im FF/VI-Studienarm und 8 Patienten im Kontrollarm beendeten aufgrund von UE die Einnahme des Studienmedikaments oder die Teilnahme an der Studie (Tabelle 54). UE von besonderem Interesse wurden vor Entblindung der Studie definiert. Laut Studienbericht sind dies für VI kardiovaskuläre Ereignisse, Tremor und Auswirkungen auf Kalium- und Glukosespiegel, für FF Effekte von systemischen und lokalen Kortikosteroiden, Knochenkrankungen, okuläre Symptome, Überempfindlichkeit sowie Lungenentzündung und Infektion der unteren Atemwege. Von diesen traten lokale Steroideffekte am häufigsten auf. Ereignisse zu Tremor, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Nebenwirkungen von systemischen Kortikosteroiden und okuläre Symptome wurden nicht berichtet. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 54: Zusammenfassung der während der Behandlung aufgetretenen UE – Studie HZA113091

Unerwünschtes Ereignis	FF/VI (N=403) n (%)	Kontrolle (N=403) n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
Mindestens ein UE	213 (53)	198 (49)	-
SUE	4 (< 1)	5 (1)	0,80 [0,22;2,96]; 1,000
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation oder Studie führte	6 (1)	8 (2)	0,75 [0,26;2,14]; 0,787
UE von besonderem Interesse ²⁾	59 (15)	52 (13)	1,13 [0,80;1,60]; 0,540
Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	14 (3)	15 (4)	0,93 [0,46;1,91]; 1,00
Lokale Steroideffekte	20 (5)	16 (4)	1,25 [0,66;2,38]; 0,609
Kardiovaskuläre Ereignisse	12 (3)	15 (4)	0,80 [0,38;1,69]; 0,695
Hypersensitivität	12 (3)	6 (1)	2,00 [0,76;5,28]; 0,233
Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche bzw. Knochenkrankungen	1 (< 1)	5 (1)	0,20 [0,02;1,70]; 0,219

Unerwünschtes Ereignis	FF/VI (N=403) n (%)	Kontrolle (N=403) n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Auswirkungen auf Glukosespiegel	3 (< 1)	0	nicht schätzbar
Pneumonien	0	2 (< 1)	nicht schätzbar

¹⁾ P-Wert basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

²⁾ Beobachtungszeit für UE von besonderem Interesse umfasst 24 Wochen Behandlungszeit und eine Woche Follow-up.

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Auch bezüglich der Systemorganklassen und Preferred Terms des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) waren die UE in beiden Studiengruppen ähnlich verteilt. Am häufigsten traten Nasopharyngitis (11 % in beiden Gruppen) und Kopfschmerzen (8 % in der Interventions- und 10 % in der Kontrollgruppe) auf (Tabelle 55).

Tabelle 55: Während der Behandlung aufgetretene UE gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz \geq 3 % – Studie HZA113091

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FF/VI (N=403) n (%)	Kontrolle (N=403) n (%)
Infektionen	124 (31)	112 (28)
Nasopharyngitis	46 (11)	46 (11)
Obere Atemwege	26 (6)	16 (4)
Sinusitis	12 (3)	7 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	52 (13)	42 (10)
Husten	15 (4)	13 (3)
Oropharyngeale Schmerzen	11 (3)	9 (2)
Produktiver Husten	11 (3)	5 (1)
Nervensystem	42 (10)	44 (11)
Kopfschmerzen	34 (8)	41 (10)
Gastrointestinale Störungen, n (%)	32 (8)	38 (9)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	25 (6)	35 (9)
Rückenschmerzen	11 (3)	11 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (4)	19 (5)
Fieber	13 (3)	5 (1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (3)	17 (4)
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	19 (5)	7 (2)

Abkürzungen: FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Subgruppenanalysen

Es zeigten sich keine signifikanten Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppen für UE gesamt, UE von besonderem Interesse und UE, die zum Abbruch der Studie führten. Da weniger als 10 SUE während der Studie auftraten, wurden für diesen Endpunkt keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen durchgeführt.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fluticasonfuroat/Vilanterol

Gemäß Zulassung ist Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat indiziert bei Patienten ab 12 Jahren, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. Darüberhinaus liegt eine positive CHMP-Opinion für die Behandlung von Patienten vor, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta-2-Agonisten ausreichend eingestellt sind.

3.2 Design und Methodik der Studien

Die vorliegende Bewertung stützt sich auf vier Studien, die FF/VI im Vergleich zu anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glukokortikoiden mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, Gruppe 1, Stufe 3“ untersuchen.

3.2.1 SLS Asthma

Bei der SLS Asthma handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI im Vergleich zur Standardtherapie über einen Zeitraum von 12 Monaten bei erwachsenen Patienten (N=4233) untersucht wurde, die seit ≥ 4 Wochen eine Asthmaerhaltungstherapie mit ICS oder ICS/LABA erhielten und symptomatisch waren. Vor Randomisierung bestimmte der Prüfarzt, welche Asthmaerhaltungstherapie der Patient im weiteren Verlauf erhalten sollte (Pre-RAMOS-Verordnung). Die Pre-RAMOS-Verordnung war Stratifizierungsmerkmal für die Randomisierung und bestand entweder in einer ICS-Monotherapie oder in einer ICS/LABA-Kombinationstherapie. Die Therapie in der Kontrollgruppe basierte auf dieser vom Prüfarzt vor Randomisierung vorgesehenen Asthmaerhaltungstherapie. Fixkombinationen mit FP/SALM wurden am häufigsten als ICS/LABA-Kombination verordnet, gefolgt von den Fixkombinationen Budesonid/Formoterol und Beclometason/Formoterol. In der Interventionsgruppe wurde FF/VI 100/25 μg oder FF/VI 200/25 μg einmal täglich eingesetzt; die Wahl der ICS-Dosis in der Interventionsgruppe basierte ebenfalls auf der Pre-RAMOS-Verordnung.

Therapieanpassungen (Dosisänderungen, Wechsel des Präparates oder Änderung der Therapieklasse [durch Hinzufügen oder Wegnahme einer Komponente]) waren während der Studie in beiden Studienarmen zulässig. Der Wechsel von FF/VI zu einem anderen ICS/LABA in der Interventionsgruppe war ebenso erlaubt wie der Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA in der Kontrollgruppe; ein Wechsel von ICS/LABA zu FF/VI in der Kontrollgruppe war dahingegen nicht erlaubt und zog einen Studienabbruch nach sich. Als Bedarfsnotfallmedikation konnte in beiden Behandlungsarmen SABA verwendet werden. Weiterhin konnten als Begleitmedikation alle Medikamente gegen Asthma und andere Erkrankungen eingesetzt werden, die bei Asthma nicht kontraindiziert sind. Systemische Kortikosteroide waren für andere Erkrankungen erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil Patienten mit einem ACT ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 nach 24 Wochen. Neben dem ACT wurden u. a. schwere Asthmaexazerbationen, Hospitalisierungen, AQLQ, EQ-5D-VAS und SUE als weitere Endpunkte definiert,

die bis zum Studienende nach 52 Wochen erhoben wurden. Die Studie wurde in Südengland in 72 Zentren (Hautarztpraxen) durchgeführt.

Ausgehend von dem Anwendungsgebiet von FF/VI ist für die vorliegende Bewertung nur die Subpopulation der Patienten der SLS Asthma relevant, deren Pre-RAMOS-Verordnung in einer ICS/LABA-Kombination bestand. Diese Subpopulation entspricht im Wesentlichen dem Randomisierungsstratum ICS/LABA, wobei ein geringer Anteil an Patienten (1,8 % der Gesamtpopulation) aufgrund von Stratifizierungsfehlern nicht entsprechend ihrer Pre-RAMOS-Verordnung (ICS oder ICS/LABA) stratifiziert wurde. Die bewertungsrelevante Subpopulation umfasst 1359 Patienten der FF/VI-Gruppe und 1357 Patienten der Kontrollgruppe.

Patientencharakteristika und Exposition mit der Studienmedikation

Die Untersuchungsgruppen der Subpopulation waren hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Merkmale vergleichbar. Die Studienpopulation war durch einen erhöhten Anteil an Frauen gekennzeichnet. Das Alter der Patienten betrug im Median 51 Jahre. Weniger als ein Viertel der Patienten waren Raucher mit einem medianen Zigarettenverbrauch von etwa 14–15 Packungsjahren. Etwa ein Drittel der Patienten waren ehemalige Raucher, fast die Hälfte Nichtraucher. Über dreiviertel der Patienten wiesen eine Erkrankungsdauer von über 10 Jahren auf. Innerhalb der letzten 12 Monate trat bei 40–44 % der Patienten mindestens eine Asthmaexazerbation auf. In der Studie waren sowohl Patienten mit kontrolliertem als auch Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem Asthma eingeschlossen. So hatten 25 % der Patienten basierend auf dem ACT-Wert von ≥ 20 eine ausreichende Asthmakontrolle zu Baseline. Etwa 30 % wiesen ACT-Werte zwischen 16–19 auf und 46 % ACT-Werte ≤ 15 . Während die Mehrheit der bewertungsrelevanten Subpopulation bereits vor Studienbeginn mit einer ICS/LABA-Kombination als Erhaltungstherapie behandelt wurde, haben 11 % der Patienten vor Studienbeginn nur eine ICS-Monotherapie erhalten.

Während des Studienverlaufes erhielten 320 Patienten (24 %) der FF/VI-Gruppe und 154 Patienten (11 %) in der Kontrollgruppe mindestens eine relevante Therapieanpassung, wobei etwa 20 % dieser Patienten mehr als eine Therapieanpassung erhielten (vgl. Tabelle 21). Der Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie zählte in der Interventionsgruppe zu der häufigsten relevanten Therapieanpassung (bei 255 von 320 Patienten [80 %]), gefolgt von der ICS-Tagesdosiserhöhung (von FF/VI 100/25 μg zu FF/VI 200/25 μg) bei 65 Patienten (20 %). In der Kontrollgruppe gehörten ICS-Tagesdosiserhöhungen (bei 97 von 154 Patienten [63 %]) und ICS-Tagesdosisreduktionen ($n=59$ [38 %]) zu den häufigsten relevanten Therapieanpassungen. Als häufigste Gründe für relevante Therapieanpassungen wurden in der Interventionsgruppe Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen angegeben. In der Kontrollgruppe war der Bedarf nach einer besseren Kontrolle der am häufigsten genannte Grund. Nicht berücksichtigt in den Angaben zur Häufigkeit und den Gründen der Therapieanpassungen sind die Wechsel von ICS/LABA zu anderen ICS/LABA bei 93 Patienten (11 %) in der Kontrollgruppe (nicht relevante Therapieanpassung).

Die mittlere Therapiedauer mit der Studienmedikation betrug unabhängig der vorgenommenen Modifikationen zwischen 356 bzw. 358 Tagen in den Behandlungsgruppen (Median 366 Tage). Die vorgenommenen Therapieanpassungen resultieren in einer geringeren mittleren Dauer der Therapie mit der initialen Klasse der Studienmedikation (= FF/VI für die Interventionsgruppe, ICS/LABA für die Kontrollgruppe) in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (307 vs. 355 Tage). Beispielsweise wurden 22 % der Patienten in der Interventionsgruppe nur ≤ 39 Wochen

mit der initialen Therapiekategorie behandelt, während das in der Kontrollgruppe nur bei 5 % der Fälle war.

Verzerrungspotential

In der SLS Asthma wurden die Patienten den Behandlungsgruppen anhand zufällig erstellter Randomisierungslisten zugeordnet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein Interactive Web Response System. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Pre-RAMOS-Verordnung (ICS; ICS/LABA) und dem ACT-Baselinewert ($ACT \geq 20$, $ACT 16-19$, $ACT \leq 15$).

Damit kann innerhalb der bewertungsrelevanten Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA von balancierten Gruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika ausgegangen werden.

Bei einer Studienabbruchrate von 9 % der SLS-Asthma-Gesamtpopulation ist nicht von einer relevanten Verzerrung aufgrund unvollständiger Daten auszugehen; Angaben für die Subpopulation liegen jedoch nicht vor. Die Rücklaufquoten für die Patientenfragebögen sind ausreichend hoch.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird jedoch durch das offene Studiendesign stark eingeschränkt. Die unverblindete Behandlung und unverblindete Endpunkterhebung führt bei nahezu allen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotential.

Darüberhinaus stellen die Therapieanpassungen, vor allem der Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie, ein Risiko für Verzerrungen dar. Die Richtung der Verzerrung ist abhängig von der Art des betrachteten Endpunktes.

3.2.2 Studie 201378

Die Studie 201378 ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, doppelblinde, doppel-dummy Phase-III-Studie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ($N=1522$) mit persistierendem Asthma, die bereits ausreichend mit ICS und LABA zweimal täglich eingestellt sind. Die Studie untersucht die 24-wöchige Behandlung mit FF/VI 100/25 μg einmal täglich im Vergleich FP/SALM 250/50 μg zweimal täglich und FP 250 μg zweimal täglich.

Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von FF/VI gegenüber FP/SALM basierend auf dem primären Endpunkt Veränderung zu Baseline im Abend-FEV₁ zu Woche 24. Weitere Endpunkte der Studie waren u. a. schwere Exazerbationen, ACT, AQLQ und UE. Therapieanpassungen waren laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Als Notfallmedikation konnten die Patienten das für die Studie zur Verfügung gestellte Albuterol/Salbutamol einsetzen.

Die Studie wurde in Russland, USA, Argentinien, Deutschland, Mexiko, Rumänien, Tschechische Republik, Chile, Spanien, Niederlande, Brasilien und Korea durchgeführt.

Von den drei Studienarmen sind ausschließlich FF/VI ($n=507$) und FP/SALM ($n=508$) für die Bewertung relevant. Im dritten Studienarm wurde die ICS-Monotherapie untersucht; der Vergleich von FF/VI mit der ICS-Monotherapie ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Patientencharakteristika und Exposition mit der Studienmedikation

504 Patienten der FF/VI-Behandlungsgruppe und 501 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden als ITT-Population definiert.

Die Behandlungsarme waren hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar. In den Behandlungsgruppen lag das mediane Alter bei 46 bzw. 44 Jahren und der Anteil an Frauen bei 62 bzw. 67 %. Die Mehrheit der Patienten war Nichtraucher, 16 bzw. 14% der Patienten waren ehemalige Raucher. Raucher waren laut Protokoll von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die mediane Krankheitsdauer betrug 12 bzw. 11 Jahre. Gemäß Einschlusskriterien erhielten die Patienten für mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn eine ICS/LABA-Asthmaerhaltungstherapie und wiesen nach Meinung des Prüfarztes ein gut kontrolliertes Asthma auf. Etwa zwei Drittel der Patienten waren durch einen ACT von ≥ 24 charakterisiert (gut kontrolliertes Asthma). Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate waren bei 15 bzw. 18 % der Patienten aufgetreten. Die Patienten wiesen zu Baseline (Prä-Bronchodilatation) im Median 90 % des erwarteten FEV1-Sollwerts und für das FEV1-/FVC-Ratio mediane Werte von 74–75 % auf.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential der Studie 201378 wird aufgrund des randomisierten, verblindeten Designs als gering eingeschätzt. Der Anteil an Patienten mit einem frühzeitigen Therapie- bzw. Studienabbruch war gering und die Rücklaufquoten für die patientenberichteten Endpunkte adäquat.

3.2.3 Studie Fregate

Die Studie Fregate ist eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI im Vergleich zu bestehenden ICS/LABA-Fixkombinationen FP/SALM und BUD/FOR (Budesonid/Formoterol) über 6 Monate untersucht wurde. Die Festlegung der Kontrollmedikation erfolgte unverblindet nach Randomisierung durch den Prüfarzt. Die Studienpopulation (N=423) bestand aus Patienten mit unzureichend unter ICS-Monotherapie kontrolliertem Asthma (ACT < 20) und geplanter ICS/LABA-Erhaltungstherapie.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von FF/VI gegenüber der Kontrollmedikation basierend auf der Veränderung des ACT-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12. Bei Nachweis der Nichtunterlegenheit wurde auf Überlegenheit getestet. Weitere Endpunkte der Studie waren u. a. ACT nach 24 Wochen sowie AQLQ, schwere Asthmaexazerbationen, EQ-5D-VAS und schwerwiegende UE.

Während des Studienverlaufes waren patientenindividuelle Dosiserhöhungen der Erhaltungstherapie in der Interventions- und der Kontrollgruppe nach Ermessen des Arztes möglich. Ein Wechsel zu einem anderen Produkt führte zum Studienausschluss. Erlaubt waren alle Begleitmedikationen, die keine Kontraindikation bei Asthma aufweisen. Eine Ausnahme bilden die monoklonalen Antikörper Omalizumab und Mepolizumab, die nicht verwendet werden durften. Als Notfallmedikation wurden SABA-Inhalatoren eingesetzt. Systemische Kortikosteroide waren zur Behandlung schwerer Asthmaexazerbationen erlaubt.

Die Studie wurde in Frankreich und Deutschland durchgeführt.

Patientencharakteristika und Exposition mit der Studienmedikation

Jeweils 210 Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden als ITT-Population definiert. In der Kontrollgruppe erhielten 112 Patienten FP/SALM und 98 Patienten BUD/FOR.

Die Fregate-Studienpopulation war durch einen erhöhten Anteil an Frauen gekennzeichnet, wobei in der Interventionsgruppe 69 % der Patienten weiblich waren und nur 59 % in der Kontrollgruppe. Das mediane Alter der Patienten betrug 51 bzw. 48 Jahre. Etwa zwei Drittel der Patienten waren Nichtraucher, 23 % der Patienten ehemalige Raucher und etwa 10 % Raucher. Der Zigarettenverbrauch der Raucher wurde im Median mit 5,0 bzw. 5,5 Packungsjahren in den Gruppen angegeben. Starke Raucher waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten der FF/VI-Gruppe wiesen eine mediane Krankheitsdauer von 13 Jahren und die Patienten der Kontrollgruppe von 15 Jahren auf. Innerhalb der letzten 12 Monate trat bei ca. einem Viertel der Patienten mindestens eine Asthmaexazerbation auf. Fast alle Patienten (97 %) waren durch einen ACT zwischen 15 und 19 charakterisiert. Die Mehrheit der Patienten (91 %) wurde vor Studienbeginn mit einer ICS-Erhaltungstherapie behandelt. Allerdings erhielten 8 % der Patienten eine Erhaltungstherapie ohne ICS und 1 % keine Erhaltungstherapie. Diese Patienten stellen eine Abweichung von der FF/VI-Zulassungspopulation dar.

Die Dauer der Therapie mit der Studienmedikation betrug im Median in beiden Behandlungsarmen 169 Tage, wobei 12 % in der Interventionsgruppe und 15 % in der Kontrollgruppe eine Dosiserhöhung erhielten.

Verzerrungspotential

Bei der Studie Fregate handelt es sich um eine offene Studie. Das formale Randomisierungsverfahren und die Durchführung waren adäquat, um hinsichtlich der Patientencharakteristika balancierte Behandlungsgruppen zu generieren. Jedoch erfolgte erst nach der Randomisierung die unverblindete Festlegung der Kontrollmedikation durch den Prüfarzt (FP/SALM oder BUD/FOR). Die Studienabbruchrate in den Gruppen betrug 8 bzw. 9 %. Somit war der Anteil an Patienten mit einer vollständigen Behandlungs- und Beobachtungsdauer ausreichend hoch. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential in der Studie Fregate als hoch bewertet.

3.2.4 Studie HZA113091

Bei der Studie HZA113091 handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy Phase-III-Studie (N=806) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI 100/25 µg einmal täglich gegenüber FP/SALM 250/50 µg zweimal täglich über 24 Wochen. Die Studienpopulation bestand aus Patienten ≥ 12 Jahren mit persistierendem Bronchialasthma und unzureichender Lungenfunktion unter Therapie mit mittleren ICS-Dosen (als ICS-Mono- oder Kombinationstherapie).

Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von FF/VI gegenüber FP/SALM basierend auf FEV1 nach 24 Wochen. Therapieanpassungen waren nicht vorgesehen. Als Notfallmedikation wurde den Patienten Salbutamol/Albuterol zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde in den USA, Argentinien, Chile, Niederlande, Philippinen und Südkorea durchgeführt.

Patientencharakteristika und Exposition mit der Studienmedikation

In jeden Behandlungsarm wurden 403 Patienten randomisiert. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

Die Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe waren hinsichtlich der Baselinecharakteristika vergleichbar. Sie waren im Median 46 bzw. 43 Jahre alt. Der Anteil an Frauen beträgt 61 %. Weniger als 20 % der Patienten hatten früher geraucht, die Mehrheit der Patienten war Nichtraucher; Raucher waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Krankheitsdauer wurde im Median mit 18 Jahre angegeben. FEV1 des erwarteten Sollwertes betrug zu Baseline im Median 70 bzw. 71 %. Vor Studienbeginn wurden zwei Drittel der Patienten mit einer ICS/LABA-Erhaltungstherapie und ein Drittel mit einer ICS-Therapie behandelt. Die Patienten wiesen zu Baseline im Mittel einen ACT-Wert von 19 auf.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential der Studie HZA113091 wird aufgrund des randomisierten, verblindeten Designs als gering eingeschätzt. Der Anteil an Patienten mit einem frühzeitigen Studienabbruch ist mit 11 % in beiden Gruppen vertretbar und die Rücklaufquoten für die patientenberichteten Endpunkte adäquat.

3.3 Mortalität

In der SLS Asthma sind innerhalb der Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA 5 Patienten in der Interventionsgruppe und 7 Patienten in der Kontrollgruppe (< 1 %) verstorben. In den Studien 201378, Fregate und HZA113091 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Aufgrund der Seltenheit des Ereignisses kann der Effekt von FF/VI auf die Mortalität nicht eingeschätzt werden.

3.4 Morbidität

3.4.1 SLS Asthma

In der SLS Asthma wurden als patientenrelevante Endpunkte der Morbidität der Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen, der Anteil an ACT-Respondern, Hospitalisierungen und Veränderungen in der EQ-5D-VAS nach 52 Wochen erhoben.

Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Gesamt

Nach 52 Wochen war der Anteil an Patienten mit einem Ansprechen im ACT basierend auf allen drei Operationalisierungen unter FF/VI signifikant höher als unter der Standardtherapie (Erreichen eines ACT-Scores ≥ 20 : RR: 0,74; 95%-KI: [0,68;0,81]; $p < 0,001$ / Verbesserung im ACT-Score um ≥ 3 : RR: 0,78; 95%-KI: [0,71;0,86]; $p < 0,001$ / Erreichen eines ACT-Scores ≥ 20 oder Verbesserung im ACT-Score um ≥ 3 : RR: 0,84; 95%-KI: [0,78;0,90], $p < 0,001$).

In der Veränderung im Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten FF/VI (Differenz der Least Squares (LS) Mean: 1,7; 95%-KI: [0,2;3,1]; $p = 0,024$), jedoch war der Effekt nicht klinisch relevant (Hedges' g: 0,1; 95%-KI: [0,02;0,17]). Responderanalysen liegen nicht vor.

In dem Endpunkt schwere Exazerbationen zeigten sich zu Studienende keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit FF/VI und der Standarderhaltungstherapie. Basierend auf der Jahresrate zeigte sich darüberhinaus kein signifikanter Unterschied in den Hospitalisierungen.

Insgesamt wird für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Interaktionstests ergaben für die Endpunkte schwere Exazerbationen, Hospitalisierung und EQ-5D-VAS keine Belege für eine Effektmodifikation durch den ACT-Score zu Baseline, die Altersklasse, das Geschlecht oder relevante Therapieanpassung.

Für die Endpunkt ACT zeigten Interaktionstests einen Beleg für eine Effektmodifikation durch relevante Therapieanpassung für alle Responderanalysen. Der signifikante Effekt zugunsten der Interventionsgruppe zeigte sich nur bei Patienten ohne Therapieanpassung. Bei Patienten mit relevanter Therapieanpassung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden (ACT-Verbesserung um ≥ 3 : RR: 1,21; 95%-KI: [0,92;1,60] / ACT-Score ≥ 20 : RR: 0,88; 95%-KI: [0,65;1,18] / ACT-Verbesserung um ≥ 3 oder Gesamtscore ≥ 20 : RR: 1,14; 95%-KI: [0,92;1,41]). Dabei ist zu beachten, dass die Subgruppe der Patienten ohne Therapieanpassung (N=2242) deutlich größer ist als die Subgruppe der Patienten mit relevanter Therapieanpassung (N=474) und zudem der Anteil der Patienten mit einer relevanten Anpassung zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ungleich verteilt ist. Mehr Patienten in der Interventionsgruppe (N=320 [24 %]) als in der Kontrollgruppe (N=154 [11 %]) wiesen mindestens eine relevante Therapieanpassung auf, wobei mit 80 % der Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie die häufigste relevante Therapieanpassung in der Interventionsgruppe darstellt. Dadurch ergibt sich, dass das Merkmal relevante Therapieanpassung maßgeblich durch den Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie geprägt ist. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass bei Betrachtung dieser Subgruppenanalysen nicht mehr von balancierten Gruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika ausgegangen werden kann.

Darüberhinaus besteht für die Einzelkomponente Erreichen eines ACT-Gesamtscores ≥ 20 eine signifikante Interaktion mit dem ACT-Score zu Baseline. Der ACT-Score zu Baseline war Stratifizierungsmerkmal in der SLS Asthma. Der Vorteil von FF/VI war nur bei Patienten signifikant, die keine ausreichende Asthmakontrolle zu Studienbeginn aufwiesen (Subgruppe ACT ≤ 15 (N=1244 [46 %]) und Subgruppe ACT 16–19 (N=794 [29 %])). Dabei fällt der positive Effekt von FF/VI in der Subgruppe ACT ≤ 15 mit einem RR von 0,52 (95%-KI: [0,43;0,63]) am stärksten aus und ist in der Subgruppe ACT 16–19 mit einem RR von 0,80 (95%-KI: [0,69;0,94]) deutlich geringer. In der Subgruppe bei Patienten mit ausreichender Asthmakontrolle zu Baseline (Subgruppe ACT ≥ 20 (N=678 [25 %])) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RR: 0,91; 95%-KI: [0,82;1,02]).

Für die anderen untersuchten Merkmale zeigten sich keine signifikanten Interaktionen in den ACT-Responderanalysen.

Teilpopulation der Patienten mit einer ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn

In der Teilpopulation der Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den schweren Exazerbationen, im Anteil der ACT-Responder, in der Veränderung der EQ-5D-VAS und in den Hospitalisierungen.

Zu beachten ist, dass (neben dem vor allem aus dem offenen Studiendesign resultierenden hohen Verzerrungspotential) diese Teilpopulation mit 143 Patienten in der Interventionsgruppe und

156 Patienten in der Kontrollgruppe sehr klein ist, um zuverlässige Ergebnisse zu generieren und eine abschließende Beurteilung zu ermöglichen.

3.4.2 Studie 201378

In der Studie 201378 wurden als patientenrelevante Endpunkte der Morbidität schwere Exazerbationen und ACT nach 24 Wochen erfasst. Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war der Anteil an ACT-Respondern basierend auf den zwei verwendeten Operationalisierungen (Erreichen eines ACT-Scores ≥ 20 und Verbesserung im ACT-Score um ≥ 3) nach 24 Wochen vergleichbar hoch. Ebenso zeigte sich mit jeweils 4 % Häufigkeit in beiden Gruppen kein Unterschied im Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen.

Das Verzerrungspotential wird für die ACT-Ergebnisse als gering und für die Exazerbationen aufgrund der Unklarheiten in der Datenerhebung als hoch bewertet.

3.4.3 Studie Fregate

In der Studie Fregate wurden als patientenrelevante Endpunkte der Morbidität schwere Exazerbationen, ACT und EQ-5D-VAS nach 24 Wochen erhoben. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der Jahresrate der schweren Exazerbationen oder in der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, im Anteil an ACT-Respondern basierend auf drei Operationalisierungen (Erreichen eines ACT-Scores ≥ 20 , Verbesserung im ACT-Score um ≥ 3 , Erreichen eines ACT-Scores ≥ 20 oder Verbesserung im ACT-Score um ≥ 3) und in der Veränderung der EQ-5D-VAS beobachtet.

Für den Endpunkt Verbesserung im ACT um ≥ 3 oder Erreichen eines ACT-Gesamtscores ≥ 20 ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. In den Subgruppenanalysen war bei den Männern ein höherer Anteil an Respondern unter FF/VI zu beobachten (RR: 0,82; 95%-KI: [0,69;0,98]), jedoch war das Ergebnis basierend auf dem Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur nicht statistisch signifikant ($p=0,054$). In der Subgruppe der Frauen zeigte sich wie in der Gesamtanalyse kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Das Verzerrungspotential wird für alle Endpunkte der Morbidität als hoch bewertet.

3.4.4 Studie HZA113091

In der Studie HZA113091 wurden als patientenrelevante Endpunkte der Morbidität schwere Exazerbationen, ACT und EQ-5D-VAS erhoben. Nach 24 Wochen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen, im Anteil der ACT-Responder basierend auf den zwei verwendeten Operationalisierungen (Erreichen eines ACT-Scores ≥ 20 und Verbesserung im ACT-Score um ≥ 3) und in der Veränderung der EQ-5D-VAS.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt schwere Exazerbationen als hoch und für die beiden anderen Endpunkte als gering bewertet.

3.4.5 Zusammenfassende Einschätzung

Zusammenfassend zeigte sich in der SLS Asthma ein signifikanter Vorteil für FF/VI im ACT. Die Größe des signifikanten Effektes in der EQ-5D-VAS wird als nicht klinisch relevant eingeschätzt. Bezogen auf schwere Exazerbationen und Hospitalisierungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Alle Ergebnisse sind mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

In den Studien Fregate, 201378 und HZA113091 wurden keine signifikanten Unterschiede in den Endpunkten der Kategorie Morbidität beobachtet.

Zu beachten ist, dass neben den hinsichtlich Asthmakontrolle und Vortherapien unterschiedlichen Patientenpopulationen die Studien mit unterschiedlichen Zielen geplant wurden. Während für die SLS Asthma die Überlegenheit von FF/VI basierend auf der Asthmakontrolle nachgewiesen werden sollte (definiert als der Anteil Patienten mit einem ACT-Wert ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 nach 24 Wochen), war das Studienziel in der Studie 201378 der Nachweis der Nichtunterlegenheit und in der Studie HZA113091 der Nachweis der Überlegenheit jeweils basierend auf FEV1. Das primäre Ziel der Studie Fregate war der Nachweis der Nichtunterlegenheit basierend auf der Veränderung des ACT-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12.

3.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in den Studien SLS Asthma und Fregate mit dem AQLQ(S) und in den Studien 201378 und HZA113091 mit dem für Patienten ab 12 Jahren modifizierten AQLQ(12+) auf einer Skala von 1 bis 7 erhoben. Die Ergebnisse wurden für das Dossier als Responderanalysen ausgewertet, wobei als Responsekriterium eine Veränderung um 0,5 Punkte definiert wurde. Da die Validität der MID nicht ausreichend belegt ist (vgl.

Tabelle 9), wurden die Responderanalysen für die Studienbewertung nicht herangezogen und nur ergänzend dargestellt (Anhang 2). Sofern vorliegend wurden Analysen zu den AQLQ-Mittelwertsdifferenzen berücksichtigt.

3.5.1 SLS Asthma

Für die bewertungsrelevante Subpopulation der SLS Asthma lagen keine Daten zum Vergleich der AQLQ(S)-Veränderungen zu Baseline zwischen den Gruppen vor.

3.5.2 Studie 201378

Nach 24 Wochen waren die Veränderungen im AQLQ(12+) nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Das Verzerrungspotential wird als gering bewertet.

3.5.3 Studie Fregate

Der Vergleich der Mittelwertveränderung im AQLQ(S) nach 24 Wochen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der FF/VI- und der Kontrollgruppe. Das Verzerrungspotential wird als hoch bewertet.

3.5.4 Studie HZA113091

Es zeigte sich nach 24 Wochen kein Unterschied zwischen den Gruppen in der Veränderung im AQLQ(12+)-Gesamtscore. Nur in der Domäne Einfluss von Umweltreizen war die Veränderung zu Baseline signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (LS Mean Difference: 0,27; 95%-KI: [0,11;0,43]; $p < 0,001$). Basierend auf Hedges' g wird der Effekt jedoch nicht klinisch relevant eingeschätzt (Hedges' g: 0,25; 95%-KI: [0,10;0,41]). Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

3.5.5 Zusammenfassende Einschätzung

Basierend auf den Analysen der Mittelwertdifferenzen der AQLQ-Veränderung zu Baseline waren keine klinisch relevanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen FF/VI und den Kontrollen in den Studien 201378, Fregate und HZA113091 zu beobachten. Für die relevante Subpopulation der SLS Asthma lagen dazu keine Daten vor.

3.6 Sicherheit

3.6.1 SLS Asthma

In der SLS Asthma wurden SUE während der Behandlungsphase erhoben, UE wurden nicht dokumentiert. Die mittlere Therapiedauer mit der initialen Klasse der Studienmedikation (FF/VI bzw. initial zugeeiltetes ICS/LABA) betrug unabhängig von Dosisanpassungen 307 Tage in der Interventions- und 355 Tage in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 24).

Nach 52 Wochen ist in der Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA bei 14 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe mindestens ein nicht tödliches SUE aufgetreten. SUE oder arzneimittelassoziierte UE, die zum Therapie- oder Studienabbruch führten, waren selten ($n=16$ [1 %] vs. $n=8$ [< 1 %]) und nicht statistisch signifikant unterschiedlich aufgetreten.

Als SUE von besonderem Interesse wurden Nebennierensuppression, Asthma/Bronchospasmus, Kardiovaskuläre Ereignisse, Verringerte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Knochenbrüche, Auswirkungen auf den Glukosespiegel, Effekt auf den Kaliumspiegel, Hypersensitivität, Lokale Steroideffekte, Infekte der unteren Atemwege (ohne Pneumonien), Okuläre Nebenwirkungen und Tremor erhoben. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Die meisten der SUE von besonderem Interesse sind bei $< 1\%$ der Patienten aufgetreten. Die Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem SUE von besonderem Interesse wurde vom pU jedoch nicht berichtet. Das Auftreten von Pneumonien wurde separat dargestellt. Mit 14 (1 %) und 12 (< 1 %) war der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Pneumonie vergleichbar zwischen den Gruppen.

In der Teilpopulation der Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigten sich ähnliche Ergebnisse zu SUE.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns hoch. Darüber hinaus müssen die unterschiedlichen Expositionszeiten bzw. die Therapieanpassungen in den Gruppen berücksichtigt werden.

In der Subpopulation der Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA zeigten Subgruppenanalysen für das Geschlecht im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von SUE eine signifikante Interaktion. In der Subgruppe der Frauen lag ein signifikanter Effekt mit 15 Patientinnen (2 %) der FF/VI-Gruppe vs. 4 Patientinnen (< 1 %) der Kontrollgruppe zu Ungunsten von FF/VI vor (RR: 3,83; 95%-KI: [1,28;11,49]; p=0,019). In der Subgruppe der Männer sind bei einem Patienten in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 4 Patienten in der Kontrollgruppe ein Therapieabbruch aufgrund von SUE aufgetreten.

3.6.2 Studie 201378

Die mittlere Therapiedauer war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und lag, je nach Inhalator, zwischen 160 und 162 Tagen.

Zu den am häufigsten aufgetretenen Ereignissen jeglichen Grades zählen Infektionen (Nasopharyngitis, Pharyngitis, Bronchitis), Kopfschmerzen, Oropharyngeale Schmerzen, Gastrointestinale Störungen sowie Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes. Angaben differenziert nach Schweregrad konnten nicht identifiziert werden.

Nach 24 Wochen zeigte sich kein Unterschied im Auftreten von SUE während der Behandlung oder im Therapieabbruch aufgrund von UE. Allerdings wurde ein signifikanter Nachteil für FF/VI in der Gesamtrate der UE von besonderem Interesse beobachtet (14 vs. 10 %; RR: 1,43; 95%-KI: [1,02;2,01]; p=0,046). Die UE von besonderem Interesse entsprechen denen der SLS Asthma. In den einzelnen UE-Gruppen von besonderem Interesse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Pneumonien sind nur bei 2 Patienten (< 1 %) in der Interventions- und bei keinem Patienten in der Kontrollgruppe aufgetreten.

Subgruppenanalysen identifizierten das Merkmal Region als Effektmodifikator für UE von besonderem Interesse. Für die Subgruppe Europa zeigte sich ein größerer negativer Effekt von FF/VI als in der Gesamtanalyse (RR: 2,52; 95%-KI: [1,31;4,86]; p=0,006), während für die Subgruppe Rest der Welt kein Unterschied beobachtet wurde.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wird als gering eingeschätzt.

3.6.3 Studie Fregate

Die mittlere Therapiedauer (unabhängig von Dosiserhöhungen) war mit 162 bzw. 165 Tagen in den Behandlungsarmen vergleichbar.

Unter der Behandlung sind bei 1 % in der Interventions- und 2 % in der Kontrollgruppe SUE aufgetreten. Bei 4 bzw. 2 % führten SUE oder arzneimittelassoziierte UE zum Therapieabbruch. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. SUE von besonderem Interesse (siehe SLS Asthma) sind nicht aufgetreten; ebenso wurden keine Pneumonien beobachtet.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse als hoch bewertet.

3.6.4 Studie HZA113091

In der Studie HZA113091 war die mittlere Behandlungsdauer zwischen den Gruppen vergleichbar (je nach Inhalator zwischen 158 und 161 Tage).

Während der Behandlung sind am häufigsten ($\geq 10\%$ in einem Studienarm) Infektionen (Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (Husten und oropharyngeale Schmerzen) und Kopfschmerzen aufgetreten. Nach 24 Wochen war das Auftreten von SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Bezogen auf die Gesamtrate als auch bezogen auf die einzelnen UE von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wird als gering eingeschätzt.

3.6.5 Zusammenfassende Einschätzung

In den Studien SLS Asthma und Fregate wurden SUE, Therapie- oder Studienabbrüche aufgrund von SUE sowie SUE von besonderem Interesse und Pneumonien erhoben. Bei jeweils hohem Verzerrungspotential wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede für diese Endpunkte in den Studienpopulationen der Studien SLS Asthma und Fregate beobachtet, jedoch zeigte sich in Subgruppenanalysen der SLS Asthma bei Betrachtung der Subgruppe Frauen ein signifikanter Nachteil im Therapieabbruch aufgrund von SUE. Anzumerken ist, dass aufgrund fehlender Daten keine Aussagen zum Effekt von FF/VI auf die Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem SUE von besonderem Interesse in der SLS Asthma getroffen werden können.

In den Studien 201378 und HZA113091 wurde das Auftreten von UE einschließlich SUE, Therapie- oder Studienabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse und Pneumonien beobachtet. In der Studie 201378 lag ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von FF/VI in der Gesamtrate der UE von besonderem Interesse vor, wobei bei Betrachtung der Subgruppe Europa der Effekt noch stärker ausfiel. In der Studie HZA113091 wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Das Verzerrungspotential der Endpunkte wird als niedrig eingeschätzt.

Referenzen

1. **Bayliss M, Fortin E, Kosinski M, Turner-Bowker D.** Asthma Control Test (ACT) [online]. Boston (USA): Mapi Research Trust; 2004. [Zugriff: 20.03.2017]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/asthma-control-test#membe>.
2. **European Medicines Agency (EMA).** CHMP extension of indication variation assessment report; EMEA/H/C/WS1208 [online]. 25.01.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002888.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Relvar Ellipta: European public assessment report EMEA/H/C/002673/0000 [online]. 19.09.2013. London (GBR): EMA; 2013. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002673/WC500157635.pdf.
4. **GlaxoSmithKline.** A 6-month, open label, randomised, efficacy study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via the Dry Powder Inhaler Ellipta™ compared with usual ICS/LABA maintenance therapy delivered by Dry Powder Inhaler in subjects with Persistent Asthma, Studie HZA116492 (Fregate); clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
5. **GlaxoSmithKline.** A 12-month, open label, randomized, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma, Studie HZA115150 (SLS Asthma); clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
6. **GlaxoSmithKline.** A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicentre study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation powder and Fluticasone Propionate (FP)/Salmeterol Inhalation powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents, Studie HZA113091; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
7. **GlaxoSmithKline.** A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter study of once daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 Inhalation Powder, twice daily fluticasone propionate/salmeterol 250/50 Inhalation Powder, and twice daily fluticasone propionate 250 Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents already adequately controlled on twice daily inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist, Studie 201378; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
8. **Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR.** Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-1270.
9. **Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK.** Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47(2):76-83.
10. **Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE.** Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):832-838.

11. **Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE.** Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):81-87.
12. **Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E.** Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:58.
13. **Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al.** Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;113(1):59-65.
14. **Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P.** The minimally important difference of the Asthma Control Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;124(4):719-723. e711.
15. **Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al.** Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;117(3):549-556.
16. **Schatz M, Zeiger RS, Drane A, Harden K, Cibildak A, Oosterman JE, et al.** Reliability and predictive validity of the Asthma Control Test administered by telephone calls using speech recognition technology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(2):336-343.
17. **Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD.** Using the standard error of measurement to identify important changes on the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Qual Life Res* 2002;11(1):1-7.

Anhang 1

Informationen zur Begleitmedikation in Studie 201378

Erlaubte Begleitmedikation

Erlaubte Asthmamedikation

- a) Von Visite 1 bis Visite 2 (LABA-Auswaschphase)
 - Inhalative Kortikosteroide: Patienten mussten das gleiche ICS ihrer gegenwärtigen Kombination vom Tag der Visite 1 bis zum Morgen oder Vorabend der Visite 2 (letzte Dosis) einmal täglich am Abend einnehmen.
 - SABA: Innerhalb der Studie bereitgestelltes Albuterol/Salbutamol als einzige erlaubte SABA-Notfallmedikation.
- b) Von Visite 2 bis Visite 3 (Run-in-Phase)
 - FP/SALM 250/50 µg BID: Patienten mussten unverblindet FP/SALM 250/50 µg vom Tag der Visite 2 bis zum Morgen der Visite 3 einnehmen (letzte Dosis).
 - SABA: Innerhalb der Studie bereitgestelltes Albuterol/Salbutamol als einzige erlaubte SABA-Notfallmedikation

Erlaubte Nicht-Asthmamedikation

- Kardioselektive Betablocker (stabile Dosis) und ophthalmische Betablocker: nur mit Vorsicht anwenden.
- Starke Cytochrom-P450-3A4-Hemmer: nur mit Vorsicht verwenden.
- Trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmer: mit äußerster Vorsicht anwenden.
- Diuretika: nur mit Vorsicht anwenden.
- Antihistamine und nasale Dekongestiva
- Nicht verschreibungspflichtige Hustenblocker (kurze Behandlungsdauer ≤ 7 Tage)
- Intranasales Natriumcromoglykat oder Nedocromil bei Allergien
- Intranasale Kortikosteroide bei Allergien
- Grippe- oder Pneumonieschutzimpfung
- Medikationen für weitere Erkrankungen konnten fortgesetzt werden, vorausgesetzt die Dosis bleibt, sofern möglich, konstant und ihre Anwendung beeinträchtigt die Lungenfunktion und Sicherheit der Patienten nicht.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

Nicht erlaubte Asthmamedikation (jeweils bis zum Therapieabbruch)

- a) Ab 12 Wochen vor Visite 1
 - Systemische, orale, parenterale oder Depot-Kortikosteroide
 - Anti-IgE-Antikörper
- b) Ab Visite 1
 - Inhalative LABA (als Monotherapie oder ICS/LABA-Kombination)
 - Orale LABA
 - Theophylline
 - Anticholinergika
 - Ketotifen

- Nedocromil
- Cromoglicinsäure
- Anti Leukotriene
- c) Run-in-Phase
 - Patienten sollten die Einnahme ihres Baseline-ICS für die restliche Studiendauer einstellen.

Nicht erlaubte Nicht-Asthmamedikation

- Jegliche Medikation, die den Asthmaverlauf beeinflusst oder Wechselwirkungen mit einem Sympathomimetikum aufweist.
- Immunsuppressiva (während der Studie).

Informationen zur Begleitmedikation in Studie 113091

Erlaubte Begleitmedikation

- Inhalative, intranasale und topische Kortikosteroide
- Abschwellende Nasentropfen
- Immuntherapien
- Antihistaminika

Medikamente für andere Erkrankungen konnten während der gesamten Studie fortgesetzt werden, vorausgesetzt ihre Anwendung beeinträchtigte nicht die Lungenfunktion der Patienten (ausgenommen systemische Kortikosteroide für andere Erkrankungen).

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Systemische, orale, parenterale oder Depotkortikosteroide und Anti-IgE-Antikörper (Einschließlich 12 Wochen vor Visite 1).
- Antileukotriene (einschließlich Hemmstoffe der Leukotrienproduktion und Antagonisten)
- Inhalative oder orale LABA (als Monotherapie oder ICS/LABA-Kombination)
- Theophylline
- Anticholinergika
- Ketotifen
- Nedocromil
- Cromoglicinsäure
- Jegliche Medikation, die den Asthmaverlauf beeinflusst oder mit sympathomimetischen Aminen interagiert:
 - Potente CYP3A4-Inhibitoren (innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1)
 - Antikonvulsiva
 - Polyzyklische Antidepressiva
 - Betablocker
 - Phenothiazine
 - Monoaminoxidase-Hemmer

Anhang 2

Lebensqualität: AQLQ-Responderanalysen

SLS Asthma

In der Gesamtpopulation betrug die Rücklaufquote des AQLQ nach 52 Wochen 90 % in der Interventionsgruppe und 91 % in der Kontrollgruppe. Für die Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA liegen keine separaten Angaben zur Rücklaufquote vor.

In der bewertungsrelevanten Subpopulation erreichten 50 % der Patienten der Interventionsgruppe und 40 % der Patienten der Kontrollgruppe eine Verbesserung von mindestens 0,5 Punkten im AQLQ. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben für die AQLQ-Responderanalyse keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch den ACT-Score, die Altersklasse oder das Geschlecht in der Gesamt- oder Teilpopulation.

Für das Merkmal relevante Therapieanpassung zeigte der Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation ($p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse war der Effekt zugunsten der Interventionsgruppe nur bei Patienten ohne relevante Therapieanpassung signifikant. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Subgruppe mit relevanter Therapieanpassung beobachtet.

Tabelle 56: Responderanalyse: AQLQ(S)-Verbesserung um 0,5 Punkte zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

Population/Subgruppe	FF/VI	Kontrolle	RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA – Gesamt			
Anzahl Patienten	1359	1357	
Anteil Responder, n (%)	682 (50)	542 (40)	0,80 [0,73;0,87]; <0,001
Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn			
Anzahl Patienten	143	156	
Anteil Responder, n (%)	81 (57)	89 (57)	1,01 [0,83;1,23]; 0,964
Subgruppenanalyse Therapieanpassung			
<i>Subgruppe: Relevante Therapieanpassung</i>			
Anzahl Patienten	320	154	
Anteil Responder, n (%)	108 (34)	64 (42)	1,23 [0,97;1,57]; 0,120
<i>Subgruppe: Keine relevante Therapieanpassung</i>			
Anzahl Patienten	1039	1203	
Anteil Responder, n (%)	574 (55)	478 (40)	0,72 [0,66;0,79]; <0,001

¹⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko; p-Wert basierend auf dem Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

²⁾ Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.

Abkürzungen: AQLQ(S): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ICS: inhalative Kortikosteroide; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; RAMOS: Registration and Medication Ordering System; RR: Relatives Risiko.

Studie 201378

Die AQLQ(12+)-Rücklaufquote lag nach 24 Wochen gemessen an der ITT-Population zwischen 94 % (FF/VI-Arm) und 93 % (FP/SALM-Arm). Zu Baseline waren die mittleren AQLQ(12+)-Gesamtscores mit jeweils 6,45 und 6,40 vergleichbar. Nach 24 Wochen war der Anteil an Respondern (Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte) mit jeweils 8 % nicht unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 57: AQLQ(+12)-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie 201378, ITT-Population

AQLQ(12+)-Gesamtscore	Anteil Patienten, n (%) ¹⁾		RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI (N=504)	FP/SALM (N=501)	
Veränderung um $\geq 0,5$ Punkte	40 (8)	42 (8)	1,06 [0,70;1,60]; 0,886

¹⁾ Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.

²⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko basierend auf dem Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: AQLQ(12+): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; FP/SALM: Fluticasonpropionat/Salmeterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keine Belege für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe, Geschlecht oder Herkunft.

Studie Fregate

Die AQLQ(S)-Rücklaufquote betrug nach 24 Wochen bezogen auf die ITT-Population zwischen 89 % (FF/VI-Arm) und 85% (ICS/LABA-Arm). Zu Baseline waren die AQLQ(S)-Gesamtscores mit Mittelwerten von jeweils 5,0 vergleichbar. Nach 24 Wochen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im AQLQ um $\geq 0,5$ Punkte.

Tabelle 58: AQLQ(S)-Responderanalysen zu Woche 24 – Studie Fregate, ITT-Population

AQLQ(S)-Gesamtscore	Anteil Patienten, n (%) ¹⁾		RR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
	FF/VI (N=210)	Kontrolle (N=210)	
Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte	108 (51)	115 (55)	1,06 [0,89;1,27]; 0,557

¹⁾ Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

²⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko basierend auf dem Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

Abkürzungen: AQLQ(S): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Subgruppenanalysen

Interaktionstests zeigten keine Belege für eine Effektmodifikation durch ACT-Score zu Baseline, Altersgruppe, Geschlecht oder Land.

Studie HZA113091

Der Anteil der Patienten mit einer Veränderung von mindestens 0,5 Punkten im AQLQ(12+) zu Woche 24 war in der Studie HZA113091 mit 157 Patienten (39 %) in der Interventionsgruppe und 128 Patienten (32 %) in der Kontrollgruppe statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 0,82; 95%-KI: [0,68;0,98]).

Tabelle 59: AQLQ(12+)-Responseranalyse nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population

AQLQ(12+) Gesamtscore	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Rücklauf zu Woche 24, n (%)	342 (85)	335 (83)	
Baselinewert, MW (SD)	5,4 (1,1)	5,4 (1,1)	
Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte, n (%) ²⁾	157 (39)	128 (32)	0,82 [0,68;0,98]; 0,039

¹⁾ P-Wert basierend auf dem Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur.

²⁾ Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.

Abkürzungen: AQLQ(12+): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfi-denzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

Es fanden sich keine Hinweise auf eine Modifikation des Behandlungseffekts für die untersuchten Subgruppen im Interaktionstest.