

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

*Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
(Trelegy Ellipta / Elebrato Ellipta)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

COPD

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	50
4.2.1 Fragestellung.....	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	52
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	57
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	61
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	61
4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation.....	62
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	62
4.2.5.2.3 Endpunkte.....	62
4.2.5.2.4 Statistische Methodik.....	73
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	91
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	94
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	104
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	106
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT.....	107

4.3.1.3.1.2	Endpunkte zu COPD Exazerbationen – RCT.....	115
4.3.1.3.1.3	Endpunkte zu TDI – RCT.....	153
4.3.1.3.1.4	Endpunkt: E-RS Responder – RCT.....	167
4.3.1.3.1.5	Endpunkt: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) – RCT.....	175
4.3.1.3.1.6	Endpunkt: SGRQ-C Responder – RCT.....	181
4.3.1.3.1.7	Endpunkt: CAT Responder – RCT.....	187
4.3.1.3.1.8	Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT.....	193
4.3.1.3.1.9	Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT.....	199
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	251
4.3.1.3.2.1.1	Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT.....	252
4.3.1.3.2.1.4	Subgruppenanalysen zu COPD Exazerbationen – RCT.....	254
4.3.1.3.2.1.8	Subgruppenanalysen: TDI – RCT.....	267
4.3.1.3.2.1.9	Subgruppenanalysen: E-RS Responder – RCT.....	268
4.3.1.3.2.1.10	Subgruppenanalysen: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) – RCT.....	269
4.3.1.3.2.1.11	Subgruppenanalysen: SGRQ-C Responder – RCT.....	270
4.3.1.3.2.1.12	Subgruppenanalysen: CAT Responder – RCT.....	273
4.3.1.3.2.1.13	Subgruppenanalysen: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT.....	274
4.3.1.3.2.1.14	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	276
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	302
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung der Endpunktergebnisse.....	302
4.3.1.3.3.2	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	315
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	322
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	322
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	322
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	323
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	323
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	323
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	326
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	326
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	326
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	327
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	327
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	327
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	329
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	329
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	329
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	330
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	330
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	330
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	331
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	331

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	331
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	331
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	332
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	348
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	348
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	348
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	349
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	349
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	349
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	351
4.7	Referenzliste.....	352
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	360
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	365
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	367
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	370
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	404
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	424

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
Tabelle 4-2: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	27
Tabelle 4-3: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
Tabelle 4-4: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
Tabelle 4-5: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-Population - Effekte auf Endpunktebene	36
Tabelle 4-6: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-Population – Effekte auf Endpunktebene	39
Tabelle 4-7: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) in der ITT-Population nach 24 Wochen - Effekte auf Endpunktebene	42
Tabelle 4-8: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) in der EXT-Population nach 52 Wochen - Effekte auf Endpunktebene.....	45
Tabelle 4-9: Patientenrelevante Endpunkte.....	52
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs	53
Tabelle 4-11: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	62
Tabelle 4-12: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL)	71
Tabelle 4-13: Vergleich der Studien hinsichtlich wesentlicher Einschlusskriterien.....	75
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	107
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT).....	108
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	111
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	112
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	113
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation	115
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	117
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116853 (FULFIL)	120
Tabelle 4-34: Operationalisierung von COPD Exazerbationen (Anteil)	129
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbationen (Anteil) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-36: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT).....	131
Tabelle 4-37: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	133
Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	139
Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853(FULFIL)..	140
Tabelle 4-40: Operationalisierung von COPD Exazerbationen (Jahresrate)	143
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbationen (Jahresrate) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144

Tabelle 4-42: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	145
Tabelle 4-43: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116853 (FULFIL)	146
Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT).....	150
Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 24 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116853 (FULFIL)	151
Tabelle 4-46: Operationalisierung von TDI	153
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-48: Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	156
Tabelle 4-50: Operationalisierung von TDI Responder	159
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-52: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	161
Tabelle 4-53: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	162
Tabelle 4-54: Operationalisierung von E-RS Responder	167
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-56: Ergebnisse für E-RS Gesamtscore Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	168
Tabelle 4-57: Ergebnisse für E-RS Subskalen Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	170
Tabelle 4-58: Operationalisierung von PGR	175
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	177
Tabelle 4-61: Ergebnisse für PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	178
Tabelle 4-62: Operationalisierung von SGRQ-C Responder	181
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-C Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182

Tabelle 4-64: Ergebnisse für SGRQ-C Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	183
Tabelle 4-65: Ergebnisse für SGRQ-C Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	184
Tabelle 4-66: Operationalisierung von CAT Responder.....	187
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CAT Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-68: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	189
Tabelle 4-69: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	190
Tabelle 4-70: Operationalisierung von EQ-5D VAS	193
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	195
Tabelle 4-73: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	196
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	199
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	201
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	201
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	204
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	206
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	206
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen.....	209
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	211

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	211
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse... ..	214
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	216
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	216
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen	219
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	221
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	221
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	224
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	226
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	226
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	227
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	228
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/ Bronchospasmus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	229

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/ Bronchospasmus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	230
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	230
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	231
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	232
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	233
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	234
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	234
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	235
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	236
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	237
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	237
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	238
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	239
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	240

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	241
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	241
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	242
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	243
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	244
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT).....	245
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)	246
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) ..	247
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)....	247
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)	248
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL).....	249
Tabelle 4-126: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache.....	252
Tabelle 4-127: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	253
Tabelle 4-128: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Anteil)	254
Tabelle 4-129: Ergebnisse für moderate COPD Exazerbationen (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Alter	256
Tabelle 4-130: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Jahresrate)	258

Tabelle 4-131: Ergebnisse für moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Alter	259
Tabelle 4-132: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	261
Tabelle 4-133: Ergebnisse für moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL) – ITT-LAMA+LABA nach Geschlecht.....	263
Tabelle 4-134: Ergebnisse für moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL) – ITT-LAMA+LABA nach Geschlecht.....	265
Tabelle 4-135: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für TDI.....	267
Tabelle 4-136: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für E-RS Responder.....	268
Tabelle 4-137: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity).....	269
Tabelle 4-138: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SGRQ-C Responder....	270
Tabelle 4-139: Ergebnisse für SGRQ-C Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	271
Tabelle 4-140: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für CAT Responder	273
Tabelle 4-141: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Gesundheitszustand EQ-5D VAS	274
Tabelle 4-142: Ergebnisse Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbationen	275
Tabelle 4-143: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	277
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Region.....	278
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening.....	280
Tabelle 4-146: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen.....	282
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening.....	283
Tabelle 4-148: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	285

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Region.....	286
Tabelle 4-150: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	288
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Region.....	289
Tabelle 4-152: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI.....	290
Tabelle 4-153: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI.....	293
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Geschlecht	296
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Pneumonie in der Vergangenheit.....	297
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	299
Tabelle 4-157: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Studie CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA	301
Tabelle 4-158: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	302
Tabelle 4-159: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	305
Tabelle 4-160: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	308
Tabelle 4-161: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	311
Tabelle 4-162: CTT116855 (IMPACT) FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI und FF/VI - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-LAMA+LABA-Population	315

Tabelle 4-163: CTT116855 (IMPACT) FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI und FF/VI - Ergebnisse der signifikanten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-LAMA+LABA-Population ...	317
Tabelle 4-164: CTT116853 (FULFIL) FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR nach 24 Wochen - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT- LAMA+LABA-Population	318
Tabelle 4-165: CTT116853 (FULFIL) FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR nach 24 Wochen - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-LAMA+LABA-Population ...	319
Tabelle 4-166: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	323
Tabelle 4-167: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	324
Tabelle 4-168: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	324
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	325
Tabelle 4-170: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	325
Tabelle 4-171: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	327
Tabelle 4-172: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	328
Tabelle 4-173: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	328
Tabelle 4-174: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	330
Tabelle 4-175: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	334
Tabelle 4-176: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	337
Tabelle 4-177: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	341
Tabelle 4-178: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	344
Tabelle 4-179: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	348
Tabelle 4-180: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	351
Tabelle 4-181: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT	361
Tabelle 4-182: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ...	362

Tabelle 4-183: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT	363
Tabelle 4-184: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach FF/UMEC/VI.....	365
Tabelle 4-185: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach FF/UMEC/VI.....	365
Tabelle 4-186: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach FF/UMEC/VI	366
Tabelle 4-187: Suchstrategie in PharmNet.Bund nach FF/UMEC/VI.....	366
Tabelle 4-188: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT	368
Tabelle 4-189: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	370
Tabelle 4-190: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....	379
Tabelle 4-191: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....	385
Tabelle 4-192: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	400
Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116855 (IMPACT)	404
Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116853 (FULFIL) .	415
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116855 (IMPACT).....	425
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116853 (FULFIL)	445

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – ITT-LAMA+LABA-Population – CTT116855 (IMPACT) (⁵³ GSK, 2018, Figure 5.4)	109
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵³ GSK, 2018, Figure 5.2).....	119
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵³ GSK, 2018, Figure 5.3).....	119
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵³ GSK, 2018, Figure 5.1)	120
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation nach 24 Wochen – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴ GSK, 2018, Figure 5.03)	123
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation nach 24 Wochen – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴ GSK, 2018, Figure 5.05)	124
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation nach 24 Wochen – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴ GSK, 2018, Figure 5.01)	124
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation nach 52 Wochen – EXT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴ GSK, 2018, Figure 5.04)	125
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation nach 52 Wochen – EXT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴ GSK, 2018, Figure 5.06)	125
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation nach 52 Wochen – EXT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴ GSK, 2018, Figure 5.02)	126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDI	Baseline Dyspnea Index
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BMI	Body Mass Index
BOLD-Studie	Burden of Obstructive Lung Disease Studie
BUD/FOR	Budesonid/Formoterol
CAT	COPD Assessment Test
CIPQ	Fragebogen zur COPD Inhalator Präferenz
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPI	Dry Powder Inhaler
eCRF	electronic Case Report Form
eDiary	elektronisches Tagebuch
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions (5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroquo))
E-RS	Evaluating Respiratory Symptoms
E-RS: COPD	Evaluating Respiratory Symptoms in COPD
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EXACT	EXAcerbations of COPD Tool
EXT	extended (verlängert)
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
FI	Fachinformation
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLM	Generalized Linear Model (generalisiertes lineares Modell)

GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Plattform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat Population
ITT-LAMA+LABA	Intention to treat Population der mit LAMA und LABA vorbehandelten Patienten
IVRS	Interactive Voice Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LABA	long-acting beta-2-agonist (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
LS	Least Squares
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
mcg	Mikrogramm
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
mcl	Mikroliter
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MeSH	Medical Subject Headings
Min	Minimum
ml	Milliliter
mMRC	Modified Medical Research Council
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number / Anzahl

N	Total Number / Gesamtanzahl
NA	Nord Amerika
NBB	Nicht berechenbar
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NZ	Nicht zutreffend
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PDE 4-Inhibitor	Phosphodiesterase 4-Inhibitor
PGR	Subject Global Rating of Change in COPD Severity
QD	quaque die (einmal tägliche Einnahme)
RAMOS	Registration and Medication Ordering System
RCT	Randomized Controlled Trial
ROW	Rest of world (Rest der Welt)
RR	Relatives Risiko
SABA	Short-acting beta-2-agonist (Kurzwirksamer Beta-2-Agonist)
SAMA	short-acting muscarinic antagonist (Kurzwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyse Plan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ-C	St. George`s Respiratory Questionnaire for COPD
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOBDA	Shortness of Breath with Daily Activities
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index
TDI-SAC	Transition Dyspnea Index-Self-Administered Computerized Version
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis

UMEC	Umeclidinium
V	Visite
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
VI	Vilanterol
VK	Vitalkapazität
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Trelegy Ellipta ist ein Kombinationsprodukt aus den Wirkstoffen Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol. Die Anwendung erfolgt mit Hilfe des Ellipta Inhalators, der vorab abgemessene Einzeldosen der einzelnen Wirkstoffe zur Verfügung stellt.

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublettenzulassung Elebrato Ellipta.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Trelegy Ellipta, Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol, FF/UMEC/VI und FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg synonym verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von FF/UMEC/VI wurde in großen randomisiert-kontrollierten Studien geprüft; die europäische Zulassungsbehörde EMA hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt (¹EMA, 2017). Durch den Beschluss der Europäischen Kommission vom 31.10.2018 wurde das bisher zugelassene Anwendungsgebiet:

„Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)“ (²GSK, 2018).

wie folgt erweitert (Erweiterungen sind in **fett** hervorgehoben):

„Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta₂-Agonisten **oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta₂-Agonisten und einem langwirksamem Muscarinrezeptor-Antagonisten** nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle **und Vermeidung von Exazerbationen** siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)“ (²GSK, 2018).

Aus diesem Grund wurde für die Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI vom G-BA als ZVT für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind, die folgende bestimmt:

„patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LAMA+LABA Therapie mit LAMA+LABA und ggf. ICS“

(³G-BA, 2018)

In diesem Dossier wird die Fragestellung untersucht, ob für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird (erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LABA und

LAMA nicht ausreichend eingestellt sind), ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT besteht.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT bilden die beiden Studien CTT116855 (IMPACT), mit den beiden Kontrollarmen UMEC/VI und FF/VI, und CTT116853 (FULFIL), mit dem Kontrollarm BUD/FOR.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird für beide Studien jeweils eine Subpopulation herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „ITT-LAMA+LABA-Population“ bezeichnet wird. Diese Subpopulation enthält alle Patienten der ITT-Population aus der jeweiligen Studie, deren COPD-Therapie vor Studienbeginn aus mindestens LAMA+LABA bestand und die darüber hinaus kein ICS erhielten. Mit der Fokussierung auf Patienten, die mit LAMA+LABA-Vortherapie nicht optimal behandelt waren, wird die durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasste Patientenpopulation dargestellt.

Um die zur Ableitung des Zusatznutzens ausgewählte Evidenz der oben beschriebenen Studien-Subpopulation in den Gesamt-Kontext zu setzen, werden im Dossier darüber hinaus noch die Studienergebnisse der beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) basierend auf der jeweiligen ITT-Population, ergänzend dargestellt.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sollten nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT: Evidenzstufe 1b) und Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen werden.

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

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

Es wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24

Wochen in die Analyse eingeschlossen. Eine Studie, bei denen das zu bewertende Arzneimittel FF/UMEC/VI mit der identischen Kombination der drei Wirkstoffe FF, UMEC, und VI verglichen wird, wird auf Empfehlung des G-BA nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (³G-BA, 2018).

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT-LAMA+LABA-Subpopulationen der beiden Studie CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) dargestellt – auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der ITT-Gesamtpopulation der beiden Studien ergänzend dargestellt, um die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse zu untersuchen

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

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 2,60 (0,31; 21,62)	0,376	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 1,18 (0,31; 4,50)	>0,999	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,93 (0,72; 1,19)	0,565	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,95 (0,72; 1,24)	0,703	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,85 (0,52; 1,39)	0,520	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,98 (0,81; 1,17)	0,793	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,00 (0,81; 1,23)	>0,999	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,87 (0,55; 1,38)	0,585	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,80 (0,62; 1,03)	0,081	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,82 (0,62; 1,08)	0,151	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,67 (0,37; 1,20)	0,179	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI ²	MD: -0,28 (-1,01; 0,46)	0,460	-
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	RR: 0,89 (0,65; 1,22)	0,493	-
TDI Responder ² (Definition 2) [2]	RR: 1,12 (0,77; 1,62)	0,613	-
EQ-5D VAS	MD: 0,0 (-2,7; 2,8)	0,982	-
PGR	OR: 1,05 (0,74; 1,50)	0,790	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,78 (0,61; 1,01)	0,064	-
CAT Responder	RR: 0,88 (0,70; 1,10)	0,281	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,92 (0,52; 1,62)	0,752	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,18 (0,61; 2,26)	0,730	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,87 (0,64; 1,19)	0,402	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 0,87 (0,59; 1,29)	0,549	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,41 (0,52; 3,86)	0,625	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,87 (0,53; 1,43)	0,568	-
Okuläre Effekte	RR: 1,01 (0,19; 5,45)	>0,999	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 0,84 (0,31; 2,28)	0,790	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: 0,50 (0,03; 8,01)	>0,999	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,94 (0,41; 2,19)	>0,999	-
Hypersensitivität	RR: 0,92 (0,47; 1,83)	0,852	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,55 (0,83; 2,91)	0,206	-
Pneumonie	RR: 1,51 (0,78; 2,93)	0,247	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,94 (0,41; 2,19)	>0,999	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg)</p> <p>² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-LAMA+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=259) vs. UMEC/VI (N=132))</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2</p>			

Tabelle 4-2: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 2,40 (0,48; 11,93)	0,283	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 1,26 (0,40; 3,92)	0,777	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,84 (0,68; 1,03)	0,100	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,79 (0,63; 0,99)	0,042	gering
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 1,11 (0,70; 1,77)	0,648	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,98 (0,84; 1,14)	0,825	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,94 (0,79; 1,11)	0,501	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,24 (0,80; 1,93)	0,390	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,76 (0,62; 0,94)	0,012	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,72 (0,58; 0,90)	0,005	beträchtlich
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,04 (0,62; 1,76)	0,875	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI ²	MD: 0,22, (-0,40; 0,84)	0,492	-
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	RR: 0,84 (0,64; 1,10)	0,208	-
TDI Responder ² (Definition 2) [2]	RR: 0,93 (0,67; 1,30)	0,744	-
EQ-5D VAS	MD: 0,2 (-2,1; 2,5)	0,875	-
PGR	OR: 0,95 (0,71; 1,27)	0,720	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,78 (0,64; 0,97)	0,028	gering
CAT Responder	RR: 0,90 (0,75; 1,08)	0,256	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,07 (0,65; 1,77)	0,890	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,32 (0,75; 2,32)	0,367	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 1,15 (0,86; 1,53)	0,407	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,04 (0,73; 1,47)	0,837	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,40 (0,61; 3,18)	0,526	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: 0,30 (0,03; 2,86)	0,349	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,00 (0,65; 1,56)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: 0,90 (0,23; 3,56)	>0,999	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 2,24 (0,71; 7,09)	0,184	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: 0,45 (0,04; 4,93)	0,605	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gastrointestinale Obstruktion	RR:0,90 (0,06; 14,29)	>0,999	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 1,68 (0,72; 3,92)	0,290	-
Hypersensitivität	RR: 1,97 (0,95; 4,11)	0,071	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,23 (0,76; 1,98)	0,433	-
Pneumonie	RR: 1,29 (0,77; 2,15)	0,404	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,79 (0,40; 1,56)	0,588	-
Tremor	RR: 0,90 (0,06; 14,29)	>0,999	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg)</p> <p>² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-LAMA+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=259) vs. FF/VI (N=240))</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2</p>			

Tabelle 4-3:CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,49 (0,74; 3,03)	0,267	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 1,48 (0,70; 3,14)	0,306	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,40 (0,02; 7,29)	0,535	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,29 (0,69; 2,40)	0,462	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,36 (0,70; 2,66)	0,437	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,86 (0,12; 5,99)	>0,999	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,42 (0,72; 2,78)	0,309	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,45 (0,71; 2,98)	0,310	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,97 (0,14; 6,95)	0,975	-

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI	MD: 1,52 (0,73; 2,32) Hedges' g ³ : 0,548 (0,267; 0,830)	<0,001	beträchtlich
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 0,62 (0,44; 0,88)	0,005	beträchtlich
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 0,58 (0,38; 0,89)	0,012	beträchtlich
E-RS Gesamt. Responder	RR: 0,84 (0,49; 1,44)	0,608	-
EQ-5D VAS ²	MD: 0,782 (-0,2; 8,1)	0,061	-
PGR	OR: 0,42 (0,24; 0,72)	0,002	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,94 (0,67; 1,31)	0,778	-
CAT Responder	RR: 0,95 (0,70; 1,30)	0,782	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,07 (0,30; 3,89)	>0,999	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,07 (0,30; 3,89)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,98 (0,37; 2,61)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,03 (0,32; 3,28)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,15 (0,26; 5,00)	>0,999	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,11 (0,43; 2,86)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: NBB	NBB	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: NBB	NBB	-
Hypersensitivität	RR: NBB	NBB	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,15 (0,26; 5,00)	>0,999	-
Pneumonie	RR: NBB	NBB	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: NBB	NBB	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg) – 24 Wochen</p> <p>² Der EQ-5D VAS wurde nur zu Baseline und an Woche 12 erhoben</p> <p>³ Eigene Berechnung basierend auf LS Mittelwert und SE</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2</p>			

Tabelle 4-4: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,30 (0,41; 4,16)	0,660	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 1,70 (0,48; 5,97)	0,407	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: NBB	NBB	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,62 (0,62; 4,24)	0,369	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 2,03 (0,70; 5,83)	0,216	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: NBB	NBB	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,16 (0,41; 3,31)	0,780	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,36 (0,44; 4,19)	0,587	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: NBB	NBB	-

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI	MD: 2,07 (-0,18; 4,32)	0,071	-
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 0,48 (0,21; 1,06)	0,094	-
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 0,46 (0,19; 1,14)	0,091	-
E-RS Gesamt. Responder	RR: 0,16 (0,02; 1,21)	0,054	-
EQ-5D VAS	MD: -3,3 (-16,3; 9,8)	0,615	-
PGR	OR: 0,34 (0,10; 1,17)	0,087	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,71 (0,32; 1,56)	0,410	-
CAT Responder	RR: 0,61 (0,26; 1,42)	0,262	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,90 (0,14; 5,96)	>0,999	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 0,90 (0,14; 5,96)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,68 (0,17; 2,75)	0,697	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 0,90 (0,20; 4,09)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: NBB	NBB	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,80 (0,50; 6,50)	0,476	-
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: NBB	NBB	-

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: NBB	NBB	-
Hypersensitivität	RR: NBB	NBB	-
Lokale Steroideffekte	RR: NBB	NBB	-
Pneumonie	RR: NBB	NBB	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: NBB	NBB	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg) – 52 Wochen RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2			

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

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. UMEC/VI (N=2070)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,58 (0,38; 0,88)	0,011
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR*: 0,69 (0,48; 1,00)	0,0481*
Morbidität		
Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,84 (0,78; 0,91)	<0,001
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,87 (0,80; 0,94)	<0,001
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,75 (0,64; 0,87)	<0,001
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR*: 0,94 (0,89; 1,00)	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR*: 0,97 (0,91; 1,03)	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR*: 0,82 (0,71; 0,94)	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,75 (0,70; 0,81)	<0,001
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,77 (0,71; 0,84)	<0,001
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,66 (0,56; 0,78)	<0,001

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. UMEC/VI (N=2070)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
TDI ²	MD: 0,09 (-0,19; 0,37)	0,522
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	OR: 1,33 (1,13; 1,57)	<0,001
EQ-5D VAS	FF/UMEC/VI: 5,0 (17,21) UMEC/VI: 5,0 (16,91)	-
PGR	OR: 1,15 (1,03; 1,29)	0,011
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-C Responder	OR: 1,41 (1,26; 1,57)	<0,001
CAT Responder	OR: 1,28 (1,15; 1,43)	<0,001
Nebenwirkungen		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR*: 0,67 (0,56; 0,81)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR*: 0,98 (0,88; 1,08)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Adrenale Suppression	RR*: NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR*: 1,31 (1,00; 1,72)	-
Asthma/Bronchospasmus	RR*: 0,84 (0,45; 1,56)	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR*: 1,00 (0,86; 1,17)	-
Okuläre Effekte	RR*: 1,05 (0,66; 1,68)	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR*: 1,32 (0,91; 1,92)	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR*: 2,12 (0,98; 4,57)	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR*: 2,24 (0,49; 10,38)	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR*: 1,04 (0,79; 1,37)	-
Hypersensitivität	RR*: 1,03 (0,81; 1,31)	-
Lokale Steroideffekte	RR*: 1,56 (1,26; 1,92)	-
Pneumonie	RR*: 1,63 (1,31; 2,03)	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	RR*: 0,92 (0,74; 1,16)	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. UMEC/VI (N=2070)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Tremor	RR*: 0,66 (0,23; 1,91)	-
Harnretention	RR*: 0,44 (0,17; 1,15)	-
<p>* Eigene Berechnung</p> <p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg)</p> <p>² TDI Auswertungen basieren auf der TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=2029) vs. UMEC/VI (N=1015))</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>Quelle: (⁴GSK, 2018)</p>		

Tabelle 4-6: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-Population – Effekte auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. FF/VI (N=4134)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,95 (0,64; 1,40)	0,780
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR*: 0,89 (0,65; 1,23)	-
Morbidität		
Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,85 (0,80; 0,91)	<0,001
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,85 (0,80; 0,91)	<0,001
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,89 (0,78; 1,01)	0,073
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR*: 0,96 (0,92; 1,00)	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR*: 0,95 (0,91; 1,00)	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR*: 0,97 (0,85; 1,09)	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,85 (0,80; 0,90)	<0,001
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,84 (0,79; 0,90)	<0,001
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,87 (0,76; 1,01)	0,064

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. FF/VI (N=4134)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
TDI ²	MD: 0,27 (0,04; 0,49) Hedges' g ³ : 0,076 (0,019; 0,140)	0,020
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	OR: 1,36 (1,19; 1,55)	<0,001
EQ-5D VAS	FF/UMEC/VI: 5,0 (17,21) FF/VI: 4,6 (17,59)	-
PGR	OR: 1,27 (1,16; 1,39)	<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-C Responder	OR: 1,41 (1,29; 1,55)	<0,001
CAT Responder	OR: 1,24 (1,14; 1,36)	<0,001
Nebenwirkungen		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR*: 0,77 (0,65; 0,90)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR*: 1,05 (0,97; 1,15)	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Adrenale Suppression	RR*: NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR*: 1,31 (1,06; 1,62)	-
Asthma/Bronchospasmus	RR*: 0,79 (0,48; 1,31)	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR*: 1,04 (0,92; 1,18)	-
Okuläre Effekte	RR*: 1,22 (0,82; 1,80)	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR*: 1,15 (0,86; 1,53)	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR*: 1,35 (0,81; 2,27)	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR*: 0,90 (0,36; 2,20)	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR*: 1,29 (1,02; 1,64)	-
Hypersensitivität	RR*: 1,00 (0,82; 1,21)	-
Lokale Steroideffekte	RR*: 1,12 (0,96; 1,29)	-
Pneumonie	RR*: 1,08 (0,93; 1,26)	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=4151) vs. FF/VI (N=4134)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR*: 1,00 (0,83; 1,21)	-
Tremor	RR*: 1,99 (0,60; 6,61)	-
Harnretention	RR*: 0,66 (0,27; 1,62)	-
<p>* Eigene Berechnung</p> <p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg)</p> <p>² TDI Auswertungen basieren auf der TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=2029) vs. FF/VI (N=2014))</p> <p>³ Eigene Berechnung basierend auf LS Mittelwert und SE</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>Quelle: (⁴GSK, 2018)</p>		

Tabelle 4-7: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) in der ITT-Population nach 24 Wochen - Effekte auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=911) vs. BUD/FOR (N=899) nach 24 Wochen		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 0,66 (0,19; 2,32)	0,545
Morbidität		
Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,67 (0,52; 0,88)	0,004
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,74 (0,58; 0,96)	0,022
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,79 (0,60; 1,04)	0,093
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,54 (0,27; 1,08)	0,085
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,65 (0,49; 0,86)	0,002
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,68 (0,51; 0,92)	0,012
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,49 (0,24; 1,03)	0,061
TDI	MD: 0,57 (0,30; 0,84) Hedges' g ³ : 0,198 (0,104; 0,291)	<0,001
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 1,20 (1,10; 1,30)	<0,001
E-RS Gesamt Responder	RR: 1,31 (1,13; 1,51)	<0,001
EQ-5D VAS ²	MD: 2,0 (0,6; 3,4)	0,005
PGR	OR: 1,63 (1,37; 1,95)	<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-C Responder	RR: 1,20 (1,08; 1,33)	<0,001
CAT Responder	RR: 1,18 (1,08; 1,30)	<0,001

CTT116853 (FULFIL) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=911) vs. BUD/FOR (N=899) nach 24 Wochen		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Nebenwirkungen		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,11 (0,65; 1,88)	0,781
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 0,94 (0,53; 1,68)	0,881
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,94 (0,63; 1,41)	0,831
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,16 (0,71; 1,88)	0,609
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	RR: 0,93 (0,47; 1,83)	0,862
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,82 (0,54; 1,24)	0,377
Okuläre Effekte	RR: 0,25 (0,03; 2,20)	0,215
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 0,66 (0,19; 2,32)	0,545
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 1,23 (0,33; 4,58)	>0,999
Hypersensitivität	RR: 0,99 (0,41; 2,36)	>0,999
Lokale Steroideffekte	RR: 0,78 (0,43; 1,42)	0,443
Pneumonie	RR: 2,82 (1,20; 6,63)	0,018
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,74 (0,17; 3,30)	0,724
Tremor	RR: NBB	NBB
Harnretention	RR: NBB	NBB

CTT116853 (FULFIL) - ITT-Population: FF/UMEC/VI (N=911) vs. BUD/FOR (N=899) nach 24 Wochen		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
<p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg)</p> <p>² Der EQ-5D VAS wurde nur zu Baseline und an Woche 12 erhoben</p> <p>³ Eigene Berechnung basierend auf LS Mittelwert und SE</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>Quelle: (⁵GSK, 2016;⁶GSK, 2017)</p>		

Tabelle 4-8: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) in der EXT-Population nach 52 Wochen - Effekte auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - EXT-Population: FF/UMEC/VI (N=210) vs. BUD/FOR (N=220) nach 52 Wochen		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 2,10 (0,19; 22,94)	0,616
Morbidität		
Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,54 (0,36; 0,83)	0,005
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,59 (0,41; 0,86)	0,007
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,75 (0,49; 1,15)	0,198
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,26 (0,10; 0,69)	0,003
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,56 (0,37; 0,85)	0,006
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,68 (0,43; 1,09)	0,108
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,33 (0,13; 0,85)	0,021
TDI	MD: 0,34 (-0,28; 0,97)	0,279
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 1,14 (0,94; 1,38)	0,210
E-RS Responder	RR: 1,56 (1,12; 2,16)	0,008
EQ-5D VAS	MD: 0,9 (-2,4; 4,2)	0,603
PGR	OR: 2,08 (1,42; 3,06)	<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-C Responder	RR: 1,31 (1,02; 1,67)	0,037
CAT Responder	RR: 1,28 (1,01; 1,62)	0,048

CTT116853 (FULFIL) - EXT-Population: FF/UMEC/VI (N=210) vs. BUD/FOR (N=220) nach 52 Wochen		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Nebenwirkungen		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,16 (0,48; 2,81)	0,817
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,57 (0,57; 4,34)	0,438
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,74 (0,42; 1,28)	0,349
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,52 (0,72; 3,21)	0,321
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	RR: 0,35 (0,11; 1,07)	0,073
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,86 (0,47; 1,55)	0,623
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 1,05 (0,07; 16,64)	>0,999
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: NBB	NBB
Hypersensitivität	RR: 3,14 (0,33; 29,98)	0,362
Lokale Steroideffekte	RR: 1,20 (0,44; 3,24)	0,796
Pneumonie	RR: 1,05 (0,27; 4,13)	>0,999
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: NBB	NBB
Tremor	RR: NBB	NBB
Harnretention	RR: NBB	NBB

CTT116853 (FULFIL) - EXT-Population: FF/UMEC/VI (N=210) vs. BUD/FOR (N=220) nach 52 Wochen		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg) RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 Quelle: (⁵ GSK, 2016; ⁶ GSK, 2017)		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LAMA und LABA nicht adäquat behandelt sind, im Vergleich zur ZVT wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. In die 52-wöchige Studie CTT116855 (IMPACT) wurden 10.355 Patienten mit instabiler COPD eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI etablierten dualen Kombinationspräparaten (LAMA/LABA bzw. ICS/LABA) hinsichtlich des primären Endpunktes „Exazerbationen“ überlegen ist. Des Weiteren wurde die 24-wöchige Studie CTT116853 (FULFIL) an 1.810 Patienten (ITT-Population) durchgeführt, um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI einer ICS/LABA-Therapie (BUD/FOR) hinsichtlich der primären Endpunkte FEV₁ und SGRQ-C überlegen ist. In einer Subpopulation (n=410) wurden in dieser Studie darüber hinaus die Langzeit-Effekte über 52-Wochen untersucht. Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die oben genannte Subpopulation, bestehend aus LAMA+LABA-vorbehandelten Patienten für beide Studien herangezogen. Diese Subpopulationen umfassen insgesamt 1.146 Patienten, davon stammen 934 Patienten aus der Studie CTT116855 (IMPACT) und 212 aus der Studie CTT116853 (FULFIL). Aufgrund der 2:2:1-Randomisierung in der Studie CTT116855 (IMPACT) teilen sich diese Patienten wie folgt auf die 3 Behandlungsarme auf: FF/UMEC/VI – n=389 / FF/VI – n=349 / UMEC/VI – n=196. Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) wurden in der relevanten Subpopulation insgesamt 57 Patienten über 52 Wochen behandelt. Beide Studien beinhalten patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei den folgenden vier patientenrelevanten Endpunkten der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede (p<0,05) zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu ICS/LABA (FF/VI): Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation, Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen, Jahresrate moderater Exazerbationen, SGRQ-C Responder. Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu ICS/LABA (BUD/FOR) zeigte sich in der

Studie CTT116853 (FULFIL) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FF/UMEC/VI bei den patientenrelevanten Endpunkten TDI und PGR.

In der Kategorie „Morbidity“ konnte somit für insgesamt 3 Exazerbations-Endpunkte eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten um 21% (Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation: HR: 0,79; 95% KI (0,63; 0,99); p=0,042), 24% (Jahresrate moderate Exazerbation: RR: 0,72; 95% KI (0,58; 0,90); p=0,005) und 28% (Jahresrate moderate/schwere Exazerbation: RR: 0,76; 95% KI (0,62; 0,94); p=0,012) durch FF/UMEC/VI - im Vergleich zu FF/VI - gezeigt werden. Außerdem lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt beim Endpunkt TDI zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor (Hedges' g: 0,548; 95% KI: (0,267; 0,830), p<0,001). Der subjektive Gesundheitszustand, gemessen mit dem patientenrelevanten Endpunkt PGR, verbesserte sich unter einer 24-wöchigen Therapie mit FF/UMEC/VI bei 73% der Patienten mit verfügbaren Daten, im Vergleich zu 54% unter BUD/FOR (OR=0,42; 95% KI (0,24; 0,72), p=0,002).

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 37% Respondern bezüglich einer relevanten SGRQ-C-Veränderung, im Vergleich zu 29% unter FF/VI (RR: 0,78; 95% KI (0,64; 0,97); p=0,028).

Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigte sich bei den patientenrelevanten Endpunkten, bei denen in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI gezeigt wurde, ein ähnliches Bild bezüglich des therapeutischen Effektes von FF/UMEC/VI: So war der Effektschätzer im Vergleich zu FF/VI beim Endpunkt SGRQ-C (RR: 0,78) identisch mit dem Effektschätzer im Vergleich zu UMEC/VI. Auch die anderen Effektschätzer zeigten eine vergleichbare Größenordnung – allerdings kam es aufgrund der kleineren Fallzahl im UMEC/VI-Kontrollarm zu größeren Konfidenzintervallen und somit zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

Insgesamt liegen auf der Basis von zwei Studien somit positive Effekte bei Exazerbationen, der COPD-Symptomatik (TDI), der subjektiven Beurteilung des Gesundheitszustandes (PGR), und der krankheitsspezifischen Lebensqualität (SGRQ-C) vor.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Gesamt-Studienergebnisse der IMPACT- und der FULFIL-Studie bestätigt. Für diese im Modul 4.1 dargestellten Gesamtauswertungen wurden die Daten aller mit FF/UMEC/VI behandelten Patienten - unabhängig von der Vortherapie - herangezogen und mit allen Patienten verglichen, die entweder zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der IMPACT-Studie oder zu ICS/LABA (FF/VI in der IMPACT-Studie bzw. BUD/FOR in der FULFIL-Studie) randomisiert wurden. Bei allen o.g. patientenrelevanten Endpunkten bei denen ein signifikanter Vorteil von FF/UMEC/VI in der mit LAMA+LABA vorbehandelten Subpopulation gezeigt wurde, lag auch ein signifikanter Vorteil in der Gesamtpopulation vor.

Für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird - erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA nicht adäquat behandelt sind - ergibt sich somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung:

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von FF/UMEC/VI (Trelegy Ellipta) für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung hinzugekommen ist (erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LAMA und LABA nicht ausreichend eingestellt sind), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von FF/UMEC/VI wurde in großen randomisiert-kontrollierten Studien geprüft; die europäische Zulassungsbehörde EMA hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt (¹EMA, 2017). Durch den Beschluss der Europäischen Kommission vom 31.10.2018 wurde das zugelassene Anwendungsgebiet um Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamem Muskarinrezeptor-Antagonisten und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind, erweitert (⁷EC, 2018).

Patientenpopulation (entsprechend dem erweiterten Anwendungsgebiet):

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

Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1) (²GSK, 2018).

Intervention:

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

Vergleichstherapie:

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde am 23.07.2015 eine erste Beratungsanfrage an den G-BA gestellt (Vorgangsnummer: 2015-B-097), das entsprechende **Beratungsgespräch** hat am **07.10.2015** stattgefunden. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde eine ZVT festgelegt (⁸G-BA, 2015).

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

In einer weiteren Beratung (Vorgangsnummer: 2018-B-025) zur geplanten Erweiterung des Anwendungsgebietes bestimmte der G-BA am 01.06.2018 (³G-BA, 2018) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und langwirksamen Anticholinergika (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind, folgendermaßen:

patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LAMA+LABA Therapie mit LAMA+LABA und ggf. ICS.

Eine ausführliche Diskussion zur Umsetzung der ZVT in den beiden Studien, die für die Herleitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen werden, findet sich in Modul 3.1.

Endpunkte:

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

Tabelle 4-9: Patientenrelevante Endpunkte

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

*wurde in den relevanten Studien nicht untersucht

** nicht patientenrelevant – wird lediglich ergänzend dargestellt

Studientypen:

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs)

Studiendauer:

Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in

einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die trotz ihrer bestehenden Behandlung aus ICS+LABA oder LAMA+LABA weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Trelegy Ellipta.</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p>
E2	<p>Intervention: Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg)</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>

E3	<p>Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungs-therapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und langwirksamen Anticholinergika (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind, ist:</p> <p>patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LAMA+LABA Therapie:</p> <p>mit LAMA+LABA oder mit LABA und ICS oder mit LAMA und LABA und ICS (sofern es sich nicht um die identische Kombination der drei Wirkstoffe der zu untersuchenden Intervention handelt)</p> <p>Begründung: Die Vergleichstherapie umfasst die vom G-BA festgelegte ZVT für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird (erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind). Eine ICS-Therapie stellt nach Auffassung des G-BA zwar eine nachrangige Therapieoption für o.g. Patienten dar, wird aber nicht explizit ausgeschlossen – so dass auch eine Vergleichstherapie mit ICS berücksichtigt wird. Eine Vergleichstherapie bestehend aus der identischen Kombination der drei Wirkstoffe der zu untersuchenden Intervention liefert keinen Beitrag zur Ableitung des Zusatznutzens dieser Wirkstoffkombination.</p>
E4	<p>Endpunkte:</p> <p>Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>

E5	<p>Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</p> <p>Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet‘ (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfo).</p>
E6	<p>Studiendauer: Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen</p> <p>Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich dokumentieren.</p>

Ausschlusskriterien	
A1	<p>Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)</p> <p>Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
<p>Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien können Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllen.</p>	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist

oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Kombination der Substanzen Fluticasonfuroat, Umeclidiniumbromid und Vilanterol (einschließlich Synonyme) wurde am 24.09.2018 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

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

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

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

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

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

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 24.09.2018 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 24.09.2018 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 24.09.2018 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

diese.

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

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

Die Suche erfolgte nicht mit einer Verknüpfung der Begriffe „fluticasone furoate“ (und Synonyme), „vilanterol“ (und Synonyme) und „umeclidinium“ (und Synonyme), da die Vollständigkeit des Suchergebnisses aufgrund der komplexen Suchabfrage nicht sichergestellt werden kann.

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

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 24.09.2018.

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

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 24.09.2018 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 24.09.2018 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 24.09.2018 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_PharmNet.Bund_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 24.09.2018 in der Datenbank PharmNet.Bund identifiziert wurden.)

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

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

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

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

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

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

- Alter (≤ 65 Jahre; > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Europäische Union (EU); Rest der Welt (ROW))
- Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterien) (Stufe I – II; Stufe III – IV)
- COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening (< 2 moderate und keine schwere Exazerbation; ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation)

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

4.2.5.2.3 Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-11: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Details
Mortalität	
Todesfall jeglicher Ursache	Zeit bis zum Todesfall
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	Häufigkeiten
Morbidität	
COPD Exazerbationen	Zeit bis zum ersten Ereignis,

Endpunkt	Details
TDI	Häufigkeiten, Jahresraten Modell für wiederholte Messungen Responderrate
E-RS Responder	Responderrate
PGR (Subject Global Rating of Change in COPD Severity)	Logistische Regression
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	Modell für wiederholte Messungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SGRQ-C Responder	Responderrate
CAT Responder	Responderrate
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse*	Häufigkeiten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, mit/ohne Exazerbationen)	Häufigkeiten
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (mit/ohne Exazerbationen)	Häufigkeiten
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Häufigkeiten

* nicht patientenrelevant – wird lediglich ergänzend dargestellt

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

Mortalität

Informationen zu Todesfällen jeglicher Ursache, sowie die tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert (⁹GSK, 2017; ¹⁰GSK, 2016).

Morbidität

COPD Exazerbationen

Eine COPD Exazerbation ist eine akute Verschlechterung des Krankheitszustandes, die über die sonst übliche Variabilität der Symptomatik hinausgeht (¹¹GOLD, 2018). Die Kriterien einer Exazerbation sind bislang unscharf formuliert und werden in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert, was die Vergleichbarkeit von Daten wiederum erheblich erschwert (¹²Jones, et al., 2014;¹³Cazzola, et al., 2008).

Orientierend können Exazerbationen in 3 Gruppen eingeteilt werden: Die milde Exazerbation kann mit der üblichen Medikation erfolgreich behandelt werden, die mittelschwere Exazerbation erfordert die Therapieumstellung auf Antibiotika und/oder orale Steroide, während die schwere Exazerbation eine stationäre Aufnahme erfordert. Unabhängig davon wird jede letale Exazerbation als schwer charakterisiert (¹⁴EMA, 2012). Ein Auftreten von gehäuften Exazerbationen ist ein prognostisch schlechtes Kriterium bei der COPD (vergl. Modul 3.1). Der G-BA hat Exazerbationen als patientenrelevanten Endpunkt für Morbidität gewertet (¹⁵G-BA, 2015). In seiner Beurteilung zu Acridiniumbromid hat das IQWiG - in Anlehnung an die gängige wissenschaftliche Meinung - eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr gefordert, um überhaupt eine belastbare Aussage zur Exazerbationsprophylaxe machen zu können (¹⁶IQWiG, 2012). In der erneuten Nutzenbewertung zu Acridiniumbromid hat das IQWiG allerdings Exazerbationsendpunkte auch bei 24-wöchigen Studien bei der Bewertung berücksichtigt (¹⁷IQWiG, 2016).

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

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation
- Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
- Anteil an Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren Exazerbation
- Anteil an Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation
- Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation

- Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen
- Jahresrate moderater Exazerbationen
- Jahresrate schwerer Exazerbationen

Ab wann eine Änderung der Exazerbationshäufigkeit, im Sinne eines MCIDs („minimal clinically important difference“), als klinisch relevant anzusehen ist, ist bis dato ebenfalls nicht festgelegt (vergl. Abschnitt „Notfallmedikation“) (¹²Jones, et al., 2014).

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

Für die Endpunkte zu COPD Exazerbationen wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung der Endpunkte, sind in den jeweiligen Abschnitten der Endpunkte beschrieben.

TDI

Der TDI wird in der Regel in Kombination mit dem Baseline Dyspnoe Index, BDI angewendet und ist ein multilingual validierter Fragebogen um Dyspnoe-Symptome bei COPD-Patienten zu erfassen (¹⁸Mahler, et al., 2005), wobei Dyspnoe als Kardinalsymptom der COPD eine Operationalisierung für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität ist. Der Fragebogen wird entweder von einem Interviewer erhoben (klassischer TDI) oder in elektronischer Form durch den Patienten direkt beantwortet (TDI-SAC (Self-Administered Computerized Version)) und erfragt rückblickend die Symptome des Patienten über einen Zeitraum von 2 Wochen. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score bezeichnet.

Der klassische TDI stellt eine validierte Methode dar, um das COPD-Hauptsymptom Dyspnoe zu messen und wurde sowohl von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als auch vom IQWiG als geeignet anerkannt (¹⁴EMA, 2012; ¹⁹IQWiG, 2012).

Da im Rahmen der für die Nutzenbewertung relevanten Studien die Weiterentwicklung des BDI/TDI-Fragebogens, der TDI-SAC (²⁰Mahler, et al., 2004), verwendet wurde, hat sich GSK zur Eignung und Patientenrelevanz dieser Weiterentwicklung vom G-BA beraten lassen (²¹GSK, 2016; ²²G-BA, 2016), dabei wurden weitere Einzelheiten zu diesem Instrument ausführlich beschrieben und mit dem G-BA diskutiert. Bei dieser Weiterentwicklung, kann der Patient direkt seine Symptomatik in einem elektronischen Fragebogen erfassen. Der aus der Befragung resultierende Wert des TDI-SAC stimmt mit dem TDI Wert der klassischen Form (Interviewer basiert) in seiner Spannweite, mit Werten zwischen -9 und +9, überein.

Der TDI-SAC, der in den beiden für diese Nutzenbewertung relevanten Studien eingesetzt wurde, ist vom IQWiG in der bereits abgeschlossenen ersten Bewertung von

FF/UMEC/VI als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt zur Bewertung herangezogen (²³IQWiG, 2018).

TDI-SAC Responder

Als klinisch signifikanter, vom Patienten erfahrbarer Unterschied („minimal clinically important difference“, MCID) gilt beim klassischen TDI eine Veränderung >1 des Focal Scores gegenüber dem patientenindividuellen Ausgangswert (BDI) als relevant (¹²Jones, et al., 2014; ¹⁸Mahler, et al., 2005). Deshalb ist es möglich, Responderanalysen mit dem Schwellenwert einer Veränderung um >1 des Focal Scores durchzuführen. Dies wurde auch vom IQWiG bei seiner Evaluation des Dossiers zur Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol so angewendet (²⁴IQWiG, 2014).

Der G-BA hat empfohlen, eine MCID für den TDI-SAC zu bestimmen. Dieser Empfehlung ist GSK nachgekommen und hat dazu Daten der CTT116853 (FULFIL) Studie verwendet. Die durchgeführten Analysen (²⁵GSK, 2017) wurden in einem spezifischen Statistischen Analyseplan vorab definiert (²⁶GSK, 2017).

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde ein MCID von 2 für die Auswertung der TDI-SAC Responder festgesetzt. Zusätzlich wurden Analysen mit dem MCID-Schwellenwert des klassischen TDI (MCID=1) durchgeführt.

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

E-RS Responder

Als weitere häufig auftretende Symptome von COPD Patienten können chronischer Husten, Brustschmerz und eine erhöhte Sputumproduktion genannt werden (¹¹GOLD, 2018). Um diese zum Teil sehr ausgeprägten und dadurch stark limitierenden Symptome zu quantifizieren, wird der Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) Questionnaire herangezogen. Dieser ermöglicht es, den patientenrelevanten Endpunkt ‚COPD-Symptome‘ zu erfassen.

Der E-RS wurde basierend auf den Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt und dient als validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei COPD-Patienten (²⁷EXACT®, 2016; ²⁸Leidy, et al., 2013). Der Fragebogen untergliedert sich in drei Subskalen ‚Atemlosigkeit‘, ‚Brustsymptome‘ sowie ‚Husten und Auswurf‘ und umfasst 11 Fragen. Diese werden von den Patienten anhand von 5 Antwortkategorien (Fragen 1-8) bzw. 6 Antwortkategorien (Fragen 9-11) bewertet. Der E-RS-Gesamtscore entspricht dem Summenscore aller 11 Fragen und reicht von 0-40. Höhere Werte entsprechen einer größeren Symptombelastung.

Zusätzlich zum E-RS Gesamtscore können die Subskalen zu den einzelnen Symptomkomplexen auch separat ausgewertet werden (²⁹Leidy, et al., 2014).

- Atemlosigkeit (RS-Breathlessness score, Frage 7-11, Scorerange 0-17)
- Brustsymptome (RS-Chest Symptoms score, Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12)
- Husten und Auswurf (RS-Cough and Sputum score, Frage 2-4, Scorerange 0-11)

Eine Reduktion des Summenscores um $\geq 3,35$ Punkte ist für den E-RS Gesamtscore als Responsekriterium validiert (³⁰Leidy, et al., 2014). Für die jeweiligen Subskalen wurden folgende verteilungsbasierte Response-Schwellen validiert (³⁰Leidy, et al., 2014):

- Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte
- Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte
- Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte

Dieser Endpunkt wurde nur für die Studie CTT116853 (FULFIL) erhoben, innerhalb der Studie wurden keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.4 (Endpunkt E-RS) beschrieben.

PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)

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

Der PGR wurde auch vom IQWiG bei seiner Evaluation des Dossiers zur Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt bewertet (³¹IQWiG, 2015) und folgend auch im Beschluss des G-BA berücksichtigt (³²G-BA, 2016).

Für diesen Endpunkt wurde innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.5 (Endpunkt PGR - Subject global Rating of Change in COPD severity) beschrieben.

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein anerkanntes und validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (³³Pickard, et al., 2008). Es handelt sich dabei um ein dreistufiges fünfdimensionales, standardisiertes Fragebogeninstrument.

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

Für diesen Endpunkt wurde innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.8 (Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS) beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-C Responder

Der St. George's Respiratory Quality of Life questionnaire for COPD (SGRQ-C) wird als ein Instrument zur Erhebung von gesundheitspezifischer Lebensqualität bei COPD und zur Anwendung in klinischen Studien von der EMA empfohlen (¹⁴EMA, 2012). Der G-BA hat den SGRQ-C bei der Nutzenbewertung von Umeclidinium-Vilanterol als patientenrelevant anerkannt (¹⁵G-BA, 2015).

Der St. George's Respiratory Quality of Life questionnaire for COPD (SGRQ-C) wurde von Jones et al. entwickelt (³⁴Jones, et al., 1992). Beim SGRQ-C handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser 3 Skalen wird ein gewichteter Gesamtscore (Total Score) ermittelt. Höhere Werte des Gesamtwertes zeigen eine höhere Beeinträchtigung an. Der SGRQ-C misst dabei drei Subkategorien: 1) COPD-Symptome und deren Häufigkeit sowie Schwere, 2) Aktivitäten im Alltag, die die Atemnot verstärken oder die aufgrund von Atemnot weniger gut ausgeführt werden können, sowie 3) Auswirkungen der Erkrankung in Bezug zum sozialen, funktionalen und psychologischen Umfeld des Patienten.

Neben der statistischen Signifikanz ist es auch beim SGRQ-C möglich, eine Schwelle für klinische Relevanz (MCID) zu benennen. Sie wird angenommen, sobald sich der Gesamtwert im SGRQ-C gegenüber dem individuellen Ausgangswert um ≥ 4 Punkte verbessert (¹²Jones, et al., 2014).

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

Für dieses Dossier wurden analysiert:

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

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.6 (Endpunkt SGRQ-C Responder) beschrieben.

CAT Responder

Der COPD Assessment Test (CAT) wird als Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsspezifische Lebensqualität bei COPD zur Anwendung in klinischen Studien von der EMA empfohlen (¹⁴EMA, 2012). Der G-BA hat den CAT bei der Nutzenbewertung von Umeclidinium-Vilanterol als patientenrelevant anerkannt (¹⁵G-BA, 2015).

Der CAT ist ein validiertes Messinstrument für die COPD-Symptomatik. Der CAT misst die COPD-bezogenen Symptome und die damit verbundenen Alltags-Beeinträchtigungen anhand von 8 Fragen, die jeweils mittels einer 6-stufigen Skala vom Patienten beantwortet werden. Der Gesamtwert reicht von 0 bis 40, wobei höhere Werte für einen schlechteren Zustand stehen. Als Responsekriterium ist eine Reduktion des Gesamtwertes um mindestens 2 Punkte validiert (³⁵Dodd, et al., 2011).

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

Für dieses Dossier wurden analysiert:

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

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur

Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.7 (Endpunkt CAT Responder) beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse

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

- Unerwünschte Ereignisse (nicht patientenrelevant – wird lediglich ergänzend dargestellt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, mit/ohne Exazerbationen)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (mit/ohne Exazerbationen)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ebenfalls ergänzend wurde eine Übersicht aller unerwünschten Ereignisse, geordnet nach MedDRA System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), erstellt.

Für diese Endpunkte wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse, sind im Kapitel 4.3.1.3.1.9 (Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen) beschrieben.

Folgende Endpunkte wurden in den Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) erhoben, jedoch nicht im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-12: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL)

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Durchschnittliche Veränderung des FEV ₁ Talspiegels und Post-Bronchodilatator Wertes im Vergleich zu Baseline, darauf basierend FEV ₁ Responder, gewichtete Mittelwerte des FEV ₁ über 0-6, 0-12, 0-24 und 12-24 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation, sowie FEV ₁ Responder und -Reversibilität	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um klinisch gebräuchliche Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung des FVC Talspiegels und Post-Bronchodilatator Wertes im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Todesfälle jeglicher Ursache, die nach der Behandlung mit Studienmedikation („off-treatment“) aufgetreten sind	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Zeit bis zur ersten COPD Hospitalisierung und Rehospitalisierung	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Jahresrate und Zeit bis zur ersten milden, moderaten oder schweren COPD Exazerbation	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Jahresrate und Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation die mit systemischem/oralem Kortikosteroid behandelt wurde	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Jahresrate und Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation die mit Antibiotika behandelt wurde	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Zeit bis zu jeglicher moderaten oder schweren, oder schweren COPD Exazerbation	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt COPD Exazerbationen adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung in der Anzahl an nächtlichem Erwachen aufgrund von COPD Symptomen im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung im Anteil an Tagen an denen die normalen Aktivitäten durch COPD Symptome gestoppt wurden im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung in der Nutzung von Notfallmedikation im Vergleich zu Baseline (Studientage ohne Notfallmedikation, Inhalationen pro Studientag)	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant, sondern nur als Surrogatparameter anerkannt.
Durchschnittliche Veränderung des TDI Gesamtscore zu Woche 4 im Vergleich zu Baseline, sowie moderate ($4 \leq \text{TDI} < 7$) oder bedeutende ($\text{TDI} \geq 7$) und moderate oder bedeutende TDI Responder	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt TDI adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung des E-RS Gesamtscore im Vergleich zu Baseline	Für E-RS wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Durchschnittliche Veränderung des SGRQ-C im Vergleich zu Baseline, sowie bedeutende und moderate oder bedeutende SGRQ-C Responder (definiert unter Verwendung des PGR)	Für SGRQ-C wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
Durchschnittliche Veränderung des CAT im Vergleich zu Baseline	Für CAT wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
EQ-5D Utility score	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
Globale Patienten-Einschätzung seiner Aktivitätseinschränkung (Subject Global Rating of Activity Limitation)	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt
Globale Patienten-Einschätzung der Veränderung seiner Aktivitätseinschränkung (Subject Global Impression of Change in Activity Limitation)	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt und der Aspekt wurde bereits durch andere Endpunkte abgedeckt
Globale Einschätzung der Schwere der COPD durch den Patienten (Subject Global Rating of COPD Severity)	Für diesen Aspekt wurden primär die Ergebnisse der Beurteilung der Veränderung der COPD Schwere (PGR) dargestellt.
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.
EKG Parameter	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Vitalzeichen	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Laborchemie und hämatologische Parameter	Diese Endpunkte sind nicht unmittelbar patientenrelevant.
Inanspruchnahme von Ressourcen der Gesundheitsversorgung (COPD bedingt und gesamt)	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant.
Zeit bis zur ersten Pneumonie, Zeit bis zur ersten Pneumonie die zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder die tödlich verläuft	Diese Endpunkte wurden bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt
Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis, Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis das zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder das tödlich verläuft	Diese Endpunkte wurden bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Kombination aus Zeit bis zur ersten Pneumonie und moderaten oder schweren COPD Exazerbation	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Kombination aus Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation und Pneumonie die zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder die tödlich verläuft	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
Kombination aus Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation und Pneumonie die zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder die tödlich verläuft und kardiovaskulären Ereignis das zu Hospitalisierung führt oder diese verlängert oder das tödlich verläuft	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Zeit bis zur ersten Behandlung (Tagen) einer moderaten oder schweren Exazerbation oder Ereignis einer Pneumonie in der Gruppe der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Zeit bis zur ersten Behandlung (Tagen) einer schweren Exazerbation oder schwerwiegendes Ereignis in der Pneumonie AESI Gruppe unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (kombinierter Endpunkt) und seine Einzelkomponenten	Dieser Endpunkt wurde bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Fragen zur täglichen Aktivität	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
24-Stunden-Serien-Spirometrie	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
EXAcerbations of COPD Tool (EXACT) scores, bzw. EXACT definierte Exazerbationen	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
24-Stunden-Langzeit-EKG	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
Oropharyngeale Untersuchung, Inzidenz von Knochenfrakturen	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
Fragebogen zur COPD Inhalator Präferenz (CIPQ)	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
Plasmakonzentration von FF, UMEC und VI	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
Probensammlung (genetische Analysen)	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.
Veränderung der körperlichen Aktivität (z.B. Schritte pro Tag und die gesamte körperliche Aktivität)	Dieser Endpunkt ist nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt.

4.2.5.2.4 Statistische Methodik

Für die Darstellung der Ergebnisse der untersuchten Endpunkte wurden die Effektschätzer jeweils so berechnet, dass ein Wert <1 einen Behandlungsunterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI bedeutet.

Multiples Testen

Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden in den Studien CTT116855 (IMPACT) CTT116853 (FULFIL) multiple Testprozeduren angewandt, die sicherstellen, dass der Fehler 1. Art auf dem 5%-Niveau kontrolliert wird. Einzelheiten dazu finden sich in den zugehörigen statistischen Analyseplänen (⁹GSK, 2017;³⁶GSK, 2016). Im Rahmen der Nutzenbewertung finden die dort beschriebenen Verfahren – im Einklang mit den G-BA-Vorgaben und dem IQWiG-Methodenpapier (³⁷IQWiG, 2017) keine Anwendung. Für patientenrelevante Endpunkte werden alle Ergebnisse als statistisch signifikant bezeichnet, bei denen der zugehörige p-Wert <0,05 ist.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht

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

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

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

bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegen zwei Studien mit insgesamt 5 Behandlungsarmen vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Auf eine quantitative Zusammenfassung der beiden Studien in Form einer Meta-Analyse wurde aus folgenden methodischen und medizinischen Gründen verzichtet:

Während in der 3-armigen IMPACT-Studie in allen Behandlungsarmen eine einmal täglich zu applizierende Wirkstoffkombination verwendet wurde, wurde in der zweiarmigen FULFIL-Studie eine einmal täglich zu applizierende Wirkstoffkombination (FF/UMEC/VI) mit einer zweimal täglich zu applizierenden Wirkstoffkombination (BUD/FOR) in einem double-dummy-Design verglichen.

Außerdem unterschieden sich die beiden Studien hinsichtlich der Laufzeit: IMPACT war auf eine 52-wöchige Therapie ausgelegt, FULFIL jedoch primär auf 24 Wochen. Lediglich eine Teilpopulation der FULFIL-Patienten wurde über 52 Wochen behandelt. Die entsprechenden Fallzahlen der beiden über 52 Wochen behandelten Populationen waren darüber hinaus sehr unterschiedlich auf die beiden Studien verteilt: In der für dieses Dossier herangezogenen ITT-LAMA+LABA Subpopulation stammen 934 Patienten aus der 52-wöchigen IMPACT-Studie und nur 57 Patienten wurden in der FULFIL-Studie über 52 Wochen behandelt.

Ferner gab es Unterschiede zwischen den Patientengruppen der beiden Studien, wie in der folgenden Tabelle bezüglich der wesentlichen Einschlusskriterien dargestellt.

Tabelle 4-13: Vergleich der Studien hinsichtlich wesentlicher Einschlusskriterien

Studie	IMPACT	FULFIL
Wesentliche Einschlusskriterien	Post-Bronchodilatator FEV1 % Sollwert <50% und ≥ 1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten ODER Post-Bronchodilatator $50\% \leq \text{FEV1} < 80\%$ Sollwert und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten	Post-Bronchodilatator FEV1 % Sollwert <50% ODER Post-Bronchodilatator FEV1 % Sollwert <80% und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen im Rahmen der primären Studiauswertung

Studie CTT116855 (IMPACT)

Im Analyseplan der Studie CTT116855 (IMPACT) (⁹GSK, 2017) wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der ITT Studienpopulation geplant und für den Studienbericht (⁴GSK, 2018) durchgeführt.

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

- Auswertung mit einem GLM (Poisson) Model, welches dieselben Kovariablen wie die primäre Auswertung enthält.
- Untersuchung der Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und folgenden Faktoren: Geschlecht, Exazerbationshistorie, Raucherstatus, Region, FEV₁ % Sollwert, jeweils in einem separaten statistischen Modell analog zur primären Auswertung und jeweils zusätzlich mit der Interaktion des Faktors mit der Behandlungsgruppe und Visite.
- Auswertung analog zur primären Auswertung, unter Einbeziehung auch der moderaten oder schweren COPD Exazerbationen, die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.
- Jump to Reference (J2R) Auswertung, analog zur primären Auswertung, für moderate oder schwere COPD Exazerbationen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind, sowie auch für moderate oder schwere COPD Exazerbationen, die während und die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.

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

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

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

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

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen, die auf Basis der ITT-Population im Rahmen der Studiauswertung durchgeführt wurden, sind im Studienbericht ausführlich dargestellt (⁴GSK, 2018).

Studie CTT116853 (FULFIL)

Im Analyseplan der Studie CTT116855 (IMPACT) (³⁶GSK, 2016) wurden für die primäre Studiauswertung Sensitivitätsanalysen basierend auf der ITT Studienpopulation geplant und für den Studienbericht (⁵GSK, 2016) durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen für die ko-primären Endpunkte „FEV₁ Talspiegel“ und „SGRQ-C Score“:

- Auswertung analog zur primären Auswertung dieses Endpunktes, unter Einbeziehung auch der Daten die nach dem Abbrechen der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.
- Untersuchung der Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und folgenden Faktoren: Raucherstatus, geographische Region, jeweiliger Baselinewert jeweils in einem separaten statistischen Modell analog zur primären Auswertung und jeweils zusätzlich mit der Interaktion des Faktors mit der Behandlungsgruppe und Visite.

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen, die auf Basis der ITT-Population im Rahmen der Studiauswertung durchgeführt wurden, sind im Studienbericht ausführlich dargestellt (⁵GSK, 2016).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Studie CTT116855 (IMPACT)

Folgende Subgruppenanalysen waren für die in diesem Dossier dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte der Studie CTT116855 (IMPACT) a priori geplant für die primäre Studiauswertung (³GSK, 2017) und/oder für den Studienbericht (⁴GSK, 2018) auf Basis der ITT-Population durchgeführt:

Subgruppe:

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

Für die Endpunkte:

- Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache
- Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation

- Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen
- Jahresrate schwerer Exazerbationen
- TDI Responder
- SGRQ-C Responder
- CAT Responder
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Subgruppen:

- Alter (≤ 64 Jahre; 65-74 Jahre; 75-84 Jahre; ≥ 85 Jahre])
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Rasse (Weiß; Afroamerikaner/Afrikaner; Asiaten; Andere; für deskriptive Darstellung zusätzlich Ureinwohner Amerikas oder Alaskas; Native Hawaiianer oder andere Pazifische Insulaner; Mehrfach)
- Geographische Region (West Europa; Ost Europa; Asien; Nord Amerika Süd Amerika; Andere)
- Exazerbationshistorie (< 2 moderate oder schwere COPD Exazerbationen; ≥ 2 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening)
- Kardiovaskuläres Risiko (Kein Risikofaktor; 1 Risikofaktor; ≥ 2 Risikofaktoren)

Für die Endpunkte:

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

Subgruppen:

- Raucherstatus (Aktuelle Raucher; Ehemalige Raucher)
- BMI (≤ 21 kg/m²; > 21 kg/m²)

- BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Pneumonien in der Vergangenheit (mindestens eine; Keine)

Für die Endpunkte:

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

Diese Subgruppenanalysen wurden zumeist deskriptiv ausgewertet und nur in Einzelfällen wurden p-Werte für Interaktionsterme berechnet. Sie wurden ausschließlich für die ITT-Population durchgeführt und sind deshalb für diese Nutzenbewertung nicht unmittelbar relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.2.1), sie sind jedoch im Studienbericht dargestellt (⁴GSK, 2018).

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-LAMA+LABA-Population der Studie CTT116855 (IMPACT), wurden diese Subgruppenanalysen, wie unten detailliert beschrieben wiederholt. Für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation“ und „Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ wurden für die Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“ keine Interaktionstests berechnet.

CTT116853 (FULFIL)

Folgende Subgruppenanalysen waren für die in diesem Dossier dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte der Studie CTT116853 (FULFIL) a priori geplant für die primäre Studienauswertung (³GSK, 2016) und/oder für den Studienbericht (⁵GSK, 2016) auf Basis der ITT- bzw. EXT-Population durchgeführt:

Subgruppe:

- Alter (≤ 64 Jahre; 65-74 Jahre; 75-84 Jahre; ≥ 85 Jahre])

Für die Endpunkte:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

für die ITT-Population.

Subgruppe:

- Alter (≤ 64 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- BMI (≤ 21 kg/m²; > 21 kg/m²)
- BMI (< 25 kg/m²; ≥ 25 kg/m²)
- Raucherstatus (Aktuelle Raucher; Ehemalige Raucher)
- Pneumonien in der Vergangenheit (mindestens eine; Keine)
- GOLD Grad (Grad 1, 2, 3, 4)

Für den Endpunkt:

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pneumonien

für die ITT- und EXT-Population.

Diese Subgruppenanalysen wurden zumeist deskriptiv ausgewertet. Sie wurden ausschließlich für die ITT- bzw. EXT-Population durchgeführt und sind deshalb für diese Nutzenbewertung nicht unmittelbar relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.2.1), sie sind jedoch im Studienbericht dargestellt (⁵GSK, 2016).

Im Dossier dargestellt:

Folgende Subgruppenanalysen wurden für patientenrelevante Endpunkte der Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FUFIL), sofern in der Studie erhoben, basierend auf der ITT-LAMA+LABA-Population für die Nutzenbewertung zusätzlich geplant (³⁸GSK, 2017; ³⁹GSK, 2016) und durchgeführt:

Für die Endpunkte

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

nur für Studie CTT116853 (FUFIL)

- E-RS Responder

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gruppen)

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

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

Für die Endpunkte

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

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

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

zusätzlich für Studie CTT116855 (IMPACT), wobei für moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate) nur der Interaktionstest durchgeführt wurde:

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

Für den Endpunkt TDI wurden Subgruppenanalysen mit Interaktionstests nur für den Mittelwertsvergleich des TDI, jedoch nicht für die TDI Responder, durchgeführt.

Für die Studie CTT116855 (IMPACT) die Endpunkte

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gruppen)

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

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Alter (≤64 Jahre; 65-74 Jahre; 75-84 Jahre; ≥85 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW))
- COPD Exazerbationen (<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<0,15 10⁹/L; ≥0,15 10⁹/L)
- BMI (≤21 kg/m²; >21 kg/m²)
- BMI (<25 kg/m²; ≥25 kg/m²)
- Raucherstatus (Aktuelle Raucher; Ehemalige Raucher)
- Pneumonien in der Vergangenheit (Mindestens eine; Keine)
- GOLD-Kriterien (1; 2; 3; 4)

Die in der Dossievorlage geforderten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte zu COPD Exazerbationen wurden, wie oben aufgeführt, für die Operationalisierungen Anteil und Jahresrate von COPD Exazerbationen durchgeführt und sind dadurch adäquat abgedeckt. Zusätzlich wurden für die CTT116855 (IMPACT) die Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation“ und „Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ für die Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“ ausgewertet, jedoch ohne Interaktionstests zu berechnen.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in der EXT-LAMA+LABA Subpopulation der CTT116853 (FUFIL) mit einer Studiendauer von 52 Wochen, wurden für diese Subpopulation keine Subgruppenauswertungen durchgeführt. Nur für wenige Endpunkte wäre eine ausreichende Zahl von Ereignissen bzw. Patienten erreicht worden um eine valide Schätzung der Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen zu ermöglichen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen für die deutlich größere Subpopulation ITT-LAMA+LABA haben eine wesentlich größere Validität und decken die geforderten Untersuchungen von Effektmodifikationen für die Studie CTT116853 (FUFIL) aus Sicht von GSK ausreichend ab.

Somit wurden für die Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL), basierend auf der relevanten ITT-LAMA+LABA-Population, insgesamt 534 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests durchgeführt. In insgesamt 217 Fällen, davon in 192 Fällen bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in der Studie CTT116855 (IMPACT), war die Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht möglich.

Die Subgruppenanalysen wurden analog zu den a-priori-geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Wurde dabei ein statistisches Modell mit Kovariablen verwendet, dann wurde das gleiche Modell mit den gleichen Kovariablen auch für die Subgruppenanalysen angewandt. In einzelnen Fällen wurden Kovariablen aus dem Modell ausgeschlossen um valide Schätzungen zu sicherzustellen. Kovariablen, die der untersuchten Subgruppe entsprachen (z.B. Geschlecht oder COPD Exazerbationshistorie beim Endpunkt COPD Exazerbation (Jahresrate)), wurden bei der Berechnung für die jeweilige Subgruppe stets aus dem Modell ausgeschlossen. Da diese Kovariablen bei der Auswertung der entsprechenden Subgruppe nur eine Ausprägung aufweisen, hätte ihre Verwendung keine Auswirkungen auf die berechneten Ergebnisse.

Für den Interaktionstest auf eine mögliche Effektmodifikation wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im verwendeten statistischen Modell herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet. Dafür wurden jeweils dieser Interaktionsterm sowie die Subgruppenvariable als Kovariablen zusätzlich in das statistische Modell aufgenommen. Bei Endpunkten die ohne Verwendung eines statistischen Modells ausgewertet wurden (z.B. alle Arten von unerwünschten Ereignissen) wurde der p-Wert für den Interaktionsterm mit Hilfe eines einfachen logistischen Regressionsmodells mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, untersuchte Subgruppe und Interaktionsterm der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe berechnet. Weitere Details zu den verwendeten statistischen Modellen und Kovariablen sind in den jeweiligen Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.

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

Im Einklang mit der im IQWiG Methodenpapier angeführten Mindestanzahl von 10 Ereignissen in einer Subgruppe als eine ausreichende Basis für die Durchführung von Interaktionstests, wurde speziell für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der CTT116853 (FULFIL) auf die entsprechenden Subgruppenauswertungen verzichtet.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

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

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

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

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

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

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

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

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung zwei direkt vergleichende Studien identifiziert werden konnten, entfällt die Durchführung eines indirekten Vergleiches.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CTT116853 (IMPACT) (NCT02345161)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), Budesonid/Formoterol (400 mcg/12 mcg) QD
CTT116855 (FULFIL) (NCT02164513)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	FF/VI (100 mcg/25 mcg) QD FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg) QD UMEC/VI (62,5 mcg/25 mcg) QD
200812 (NCT02729051)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), FF/VI (100 mcg/25 mcg QD) + UMEC (62,5 mcg QD)
207608 (NCT03478683)	nein	ja	laufend	12 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), Budesonid/Formoterol (320 mcg/9 mcg) BID + Tiotropium (18 mcg) QD
207609 (NCT03478696)	nein	ja	laufend	12 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), Budesonid/Formoterol (320 mcg/9 mcg) BID + Tiotropium (18 mcg) QD
207626 (NCT03474081)	nein	ja	laufend	12 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), Tiotropium (18 mcg) QD
206854 (NCT03467425)	nein	ja	laufend	24 Wochen	FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), ICS/LAMA/LABA Produkte und Dosierungen je nach Verschreibung des behandelnden Arztes

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 24.09.2018 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
200812 (NCT02729051)	E3
207608 (NCT03478683)	E6
207609 (NCT03478696)	E6
207626 (NCT03474081)	E6
206854 (NCT03467425)	A1

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

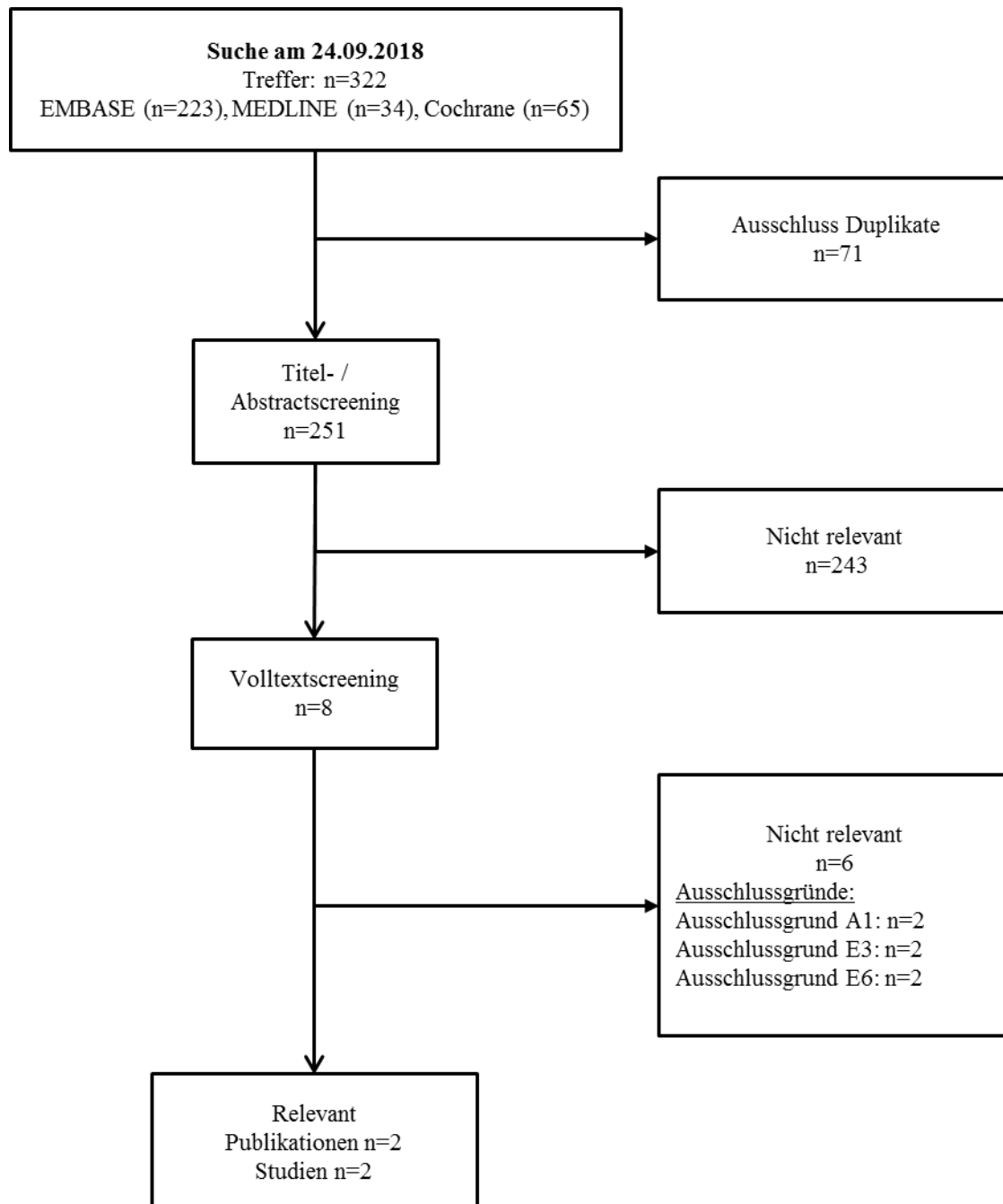


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 24.09.2018 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. [Anhang 4-A1](#) beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Das Flussdiagramm zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 322 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (71) wurden 251 Publikationen

einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screenings wurden 243 Studien ausgeschlossen.

Die verbleibenden 8 Publikationen wurden einem Volltextscreening unterzogen. Zwei Reviewer sichteten unabhängig voneinander die ausgewählten Publikationen. 6 Publikationen wurden nach dem Volltextscreening aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: Unvollständige Studieninformation (n=2), Vergleichstherapie (n=2), Studiendauer (n=2). Insgesamt erfüllten 2 Publikationen (2 Studien) die Ein- und Ausschlusskriterien.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-A.

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

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
CTT116855 (IMPACT)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02164513 (⁴⁰ ClinicalTrials.gov, 2018) <u>EU-CTR:</u> 2013-003075-35 (⁴¹ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-003075-35-NL (⁴² ICTRP, 2015) NCT02164513 (⁴³ ICTRP, 2018) PER-042-14 (⁴⁴ ICTRP, 2018) RBR-4sxpff (⁴⁵ ICTRP, 2018)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
	<u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003075-35 (⁴⁶ PharmNet.Bund, 2017)			
CTT116853 (FULFIL)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02345161 (⁴⁷ Clinicaltrials.gov, 2018) <u>EU-CTR:</u> 2013-003073-10 (⁴⁸ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013- 002239-44-DE (⁴⁹ ICTRP, 2014) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003073-10_04-2016 (⁵⁰ PharmNet.Bund, 2016)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 24.09.2018 abgebildet.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	nein	ja (⁴ GSK, 2018)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02164513 (⁴⁰ ClinicalTrials.gov, 2018) <u>EU-CTR:</u> 2013-003075-35 (⁴¹ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-003075-35-NL (⁴² ICTRP, 2015) NCT02164513 (⁴³ ICTRP, 2018) PER-042-14 (⁴⁴ ICTRP, 2018) RBR-4sxpff (⁴⁵ ICTRP, 2018) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003075-35 (⁴⁶ PharmNet.Bund, 2017)	ja (⁵¹ Lipson, et al., 2018)
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	nein	ja (⁵ GSK, 2016)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02345161 (⁴⁷ Clinicaltrials.gov, 2018) <u>EU-CTR:</u> 2013-003073-10 (⁴⁸ EUCTR, 2014) <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2013-002239-44-DE (⁴⁹ ICTRP, 2014) <u>PharmNet.Bund:</u> 2013-003073-10_04-2016 (⁵⁰ PharmNet.Bund, 2016)	ja (⁵² Lipson, et al., 2017)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CTT116853 (FULFIL)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, parallele Phase IIIa Studie	Diagnose einer COPD Alter ≥ 40 Jahre zu Screening Raucher oder ehemalige Raucher CAT Score ≥ 10 zu Screening Post-Bronchodilatator FEV ₁ % Sollwert <50% ODER Post-Bronchodilatator FEV ₁ % Sollwert <80% und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening Post-albuterol/ salbutamol FEV ₁ /FVC <0,70 zu Screening	FF/UMEC/VI (100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg QD): N=911 BUD/FOR (400 mcg/ 12 mcg BID): N=900	24 Wochen (52 Wochen für Subpopulation)	162 Zentren in 15 Ländern (Russland, Ukraine, Mexiko, Deutschland, Griechenland, Tschechien, Rumänien, Bulgarien, China, Estland, Ungarn, Italien, Polen, Korea, Slowakei) <u>Studienzeitraum:</u> 23.01.2015 – 07.04.2016	<u>Primäre Endpunkte:</u> Veränderung des FEV ₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Veränderung des SGRQ-Cs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Moderate und/oder schwere Exazerbation (Jahresrate) (on-treatment) Bewertung der respiratorischen Symptome unter Verwendung des E-RS: COPD (früher: „EXACT-RS“) TDI an Woche 24 Fragen zu täglichen Aktivitäten

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

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD	FF/VI 100 mcg/25 mcg QD	UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg QD	In der Run-in-Phase erhielten Patienten weiterhin ihre bestehende Medikation. Folgende Co-Medikationen wurden in der Run-in-Phase eingesetzt (nicht aufgrund von Exazerbationen): LABA, ICS, LAMA, SABA, SAMA, Xanthine, Sauerstoff, Mukolytika, andere COPD-Medikation, PDE-4-Inhibitoren, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Antiinfektiva, systemische Kortikosteroide, Nedocromil- oder Cromolyn-Natrium, Depot-Kortikosteroide. Als Notfallmedikation war Salmeterol erlaubt.
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD	BUD/FOR 400 mcg/12 mcg BID		In der Run-in-Phase erhielten Patienten weiterhin ihre bestehende Medikation. Folgende Co-Medikationen wurden in der Run-in-Phase eingesetzt (nicht aufgrund von Exazerbationen): LABA, ICS, LAMA, SABA, SAMA, Xanthine, Sauerstoff, Mukolytika, PDE-4-Inhibitoren, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Antiinfektiva, systemische Kortikosteroide und andere COPD-Medikation. Als Notfallmedikation war Salbutamol erlaubt.

Für die Nutzenbewertung werden die Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) herangezogen, deren Interventionen mit FF/UMEC/VI, wie oben unter Behandlungsarm 1 genannt, der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform des zu bewertenden Arzneimittels entsprechen. Die Studienpopulationen der beiden Studien stimmen jedoch in Bezug auf die Vortherapie nicht in allen Teilen mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet überein, da dies auf Patienten eingeschränkt ist, die bereits eine COPD-Therapie mit Medikamenten der Wirkstoffklassen LABA (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) und ICS (Inhalative Kortikosteroide) oder, durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets hinzugekommen, mit LABA und LAMA (langwirksames Anticholinergika) erhalten. Patienten, die vor Einschluss in den beiden Studien bereits eine Dreifachtherapie aus ICS+LAMA+LABA erhalten haben, werden nicht in die

Auswertungen für die Nutzenbewertung einbezogen, da deren randomisierte Zuteilung auf die Zweifach-Therapiearme der Studien nicht der ZVT entspricht.

Zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens für die durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets hinzugekommenen Patienten, werden daher bei den beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) jeweils eine Subpopulation herangezogen, die sowohl die Kriterien der Zulassung als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt. Diese Subpopulationen enthalten alle Patienten der ITT-Population aus der jeweiligen Studie, deren COPD-Therapie vor Studienbeginn aus LAMA+LABA (ITT-LAMA+LABA) bestand; Patienten mit einer COPD-Vorthherapie bestehend aus ICS+LAMA+LABA wurden dabei wie oben beschrieben, ausgeschlossen. Die ITT-Population war in den Studien jeweils definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden. Für die CTT116855 (IMPACT) war dies mit der Einschränkung verbunden, dass diese Patienten keine Studienmedikation eingenommen haben durften.

Die resultierenden Populationen, die gemäß den Vorgaben der Zulassung und der ZVT behandelt und für diese Nutzenbewertung herangezogen wurden, werden innerhalb dieses Dossiers als „ITT-LAMA+LABA-Population“ bezeichnet.

Insgesamt wurden 9.421 (91%) der 10.355 Patienten der ITT-Population der Studie CTT116855 (IMPACT) und 1598 (88%) der 1.810 Patienten der ITT-Population der Studie CTT116853 (FULFIL) von der ITT-Population ausgeschlossen.

In der folgenden Tabelle werden die Charakteristika der Patienten der vollständigen ITT-Populationen der jeweiligen Studien, sowie die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulationen ITT-LAMA+LABA (bzw.-zusätzlich EXT-LAMA+LABA für Studie CTT116853 (FULFIL)) dargestellt.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (Population) Gruppe	N	Alter		Geschlecht		Region	
		<65 Jahre n (%)	≥65 Jahre n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	Europäische Union(EU) + Nord Amerika (NA) n (%)	Rest der Welt (ROW) n (%)
CTT116855 (IMPACT) (ITT)							
FF/UMEC/VI	4151	1886 (45)	2265 (55)*	2766 (67)	1385 (33)	2323 (56)*	1828 (44)*
FF/VI	4134	1876 (45)	2258 (55)*	2748 (66)	1386 (34)	2320 (56)*	1814 (44)*
UMEC/VI	2070	962 (46)	1108 (54)*	1356 (66)	714 (34)	1160 (56)*	910 (44)*
CTT116855 (IMPACT) (ITT-LAMA+LABA)							
FF/UMEC/VI	389	164 (42)	225 (58)	270 (69)	119 (31)	287 (74)	102 (26)
FF/VI	349	153 (44)	196 (56)	249 (71)	100 (29)	258 (74)	91 (26)
UMEC/VI	196	84 (43)	112 (57)	134 (68)	62 (32)	144 (73)	52 (27)
CTT116853 (FULFIL) (ITT)							
FF/UMEC/VI	911	434 (48)	477 (52)	678 (74)	233 (26)	549 (60)	362 (40)
BUD/FOR	899	467 (52)	432 (48)	663 (74)	236 (26)	545 (61)	354 (39)
CTT116853 (FULFIL) (EXT)							
FF/UMEC/VI	210	114 (54)	96 (46)	157 (75)	53 (25)	136 (65)	74 (35)
BUD/FOR	220	119 (54)	101 (46)	162 (74)	58 (26)	150 (68)	70 (32)
CTT116853 (FULFIL) (ITT-LAMA+LABA)							
FF/UMEC/VI	114	48 (42)	66 (58)	80 (70)	34 (30)	107 (94)	7 (6)
BUD/FOR	98	51 (52)	47 (48)	69 (70)	29 (30)	88 (90)	10 (10)

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

Studie (Population) Gruppe	N	Alter		Geschlecht		Region	
		<65 Jahre n (%)	≥65 Jahre n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	Europäische Union(EU) + Nord Amerika (NA) n (%)	Rest der Welt (ROW) n (%)
CTT116853 (FULFIL) (EXT-LAMA+LABA)							
FF/UMEC/VI	30	15 (50)	15 (50)	20 (67)	10 (33)	29 (97)	1 (3)
BUD/FOR	27	14 (52)	13 (48)	12 (44)	15 (56)	25 (93)	2 (7)
* Eigene Berechnungen Quellen: ⁴ GSK, 2018, Tabellen 1.07, 1.13; ⁶ GSK, 2017, Tabellen 1.1, 1.2; ⁵³ GSK, 2018, Tabelle 4.01; ⁵⁴ GSK, 2018, Tabellen 4.01, 4.02)							

Studie (Population) Gruppe	N	Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterien)					COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening n (%)	
		Stufe I n (%)	Stufe II n (%)	Stufe III n (%)	Stufe IV n (%)	Missing n (%)	<2 moderate und keine schwere Exazerbation	≥2 moderate oder ≥1 schwere Exazerbation
CTT116855 (IMPACT) (ITT)								
FF/UMEC/VI	4151	10 (<1)	1535 (37)	1934 (47)	666 (16)	6 (<1)	1198 (29)	2953 (71)
FF/VI	4134	8 (<1)	1455 (35)	2031 (49)	639 (15)	1 (<1)	1242 (30)	2892 (70)
UMEC/VI	2070	4 (<1)	729 (35)	1017 (49)	319 (15)	1 (<1)	616 (30)	1454 (70)
CTT116855 (IMPACT) (ITT-LAMA+LABA)								
FF/UMEC/VI	389	1 (<1)	136 (35)	197 (51)	53 (14)	2 (<1)*	131 (34)	258 (66)
FF/VI	349	1 (<1)	118 (34)	192 (55)	38 (11)	0*	119 (34)	230 (66)
UMEC/VI	196	0	63 (32)	106 (54)	26 (13)	1 (<1)*	77 (39)	119 (61)

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

Studie (Population) Gruppe	N	Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterien)					COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening n (%)	
		Stufe I n (%)	Stufe II n (%)	Stufe III n (%)	Stufe IV n (%)	Missing n (%)	<2 moderate und keine schwere Exazerbation	≥2 moderate oder ≥1 schwere Exazerbation
CTT116853 (FULFIL) (ITT)								
FF/UMEC/VI	911	0	298 (33)	503 (55)	107 (12)	3 (<1)*	418 (46)	493 (54)
BUD/FOR	899	1 (<1)	291 (32)	480 (54)	125 (14)	2 (<1)*	421 (47)	478 (53)
CTT116853 (FULFIL) (EXT)								
FF/UMEC/VI	210	0	76 (37)	108 (52)	24 (12)	2 (<1)*	90 (43)	120 (57)
BUD/FOR	220	1 (<1)	74 (34)	108 (49)	36 (16)	1 (<1)*	103 (47)	117 (53)
CTT116853 (FULFIL) (ITT-LAMA+LABA)								
FF/UMEC/VI	114	0	42 (37)	62 (55)	9 (8)	1 (<1)*	60 (53)	54 (47)
BUD/FOR	98	0	38 (39)	42 (43)	17 (18)	1 (1)*	47 (48)	51 (52)
CTT116853 (FULFIL) (EXT-LAMA+LABA)								
FF/UMEC/VI	30	0	10 (33)	18 (60)	2 (7)	0	17 (57)	13 (43)
BUD/FOR	27	0	13 (50)	10 (38)	3 (12)	1 (4)*	10 (37)	17 (63)
*Eigene Berechnungen Quellen: ⁴ GSK, 2018, Tabelle 1.53; ⁵ GSK, 2016, Tabellen 1.38, 1.39; ⁶ GSK, 2017, Tabellen 1.1, 1.2; ⁵³ GSK, 2018, Tabelle 4.01; ⁵⁴ GSK, 2018, Tabellen 4.21, 4.22)								

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

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

Zusammenfassung der Studien

Beide Studien wurden multizentrisch, randomisiert, doppelblind durchgeführt. Die Patienten in den 3 Behandlungsrmen der CTT116855 (IMPACT) und in den beiden Behandlungsrmen der CTT116853 (FULFIL) wurden jeweils parallel behandelt.

Die Einschlusskriterien der beiden Studien in Bezug auf den Schweregrad der COPD Erkrankung sind sehr ähnlich. Beide Studien untersuchen eine Population von symptomatischen COPD Patienten die seit mindestens 3 Monaten eine dauerhafte Vorbehandlung ihrer COPD erhalten haben. Folgende Kriterien bezüglich des Schweregrads und der Exazerbationshistorie der eingeschlossenen Patienten müssen erfüllt sein: Eine $FEV_1 < 50\%$ des zu erwartenden Normwerts nach der Anwendung eines Bronchodilatators und, nur bei CTT116855 (IMPACT) zusätzlich eine dokumentierte Vorgeschichte von ≥ 1 moderater oder schwerer COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten. Alternatives Kriterium war $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ des zu erwartenden Normalwerts nach der Anwendung eines Bronchodilatators und dokumentierte Vorgeschichte von ≥ 2 moderaten Exazerbationen oder von ≥ 1 schweren COPD Exazerbation (mit stationärer Behandlung) in den letzten 12 Monaten. Aufgrund der geforderten Einschlusskriterien und der Vorgeschichte an Exazerbationen handelt es sich in der IMPACT Studie überwiegend um Patienten der GOLD Stufe D, wohingegen in der FULFIL Studie Patienten der GOLD Stufe B und D eingeschlossen wurden.

Während die Studie CTT116855 (IMPACT) als primäres Studienziel den Nachweis einer Überlegenheit der festen Dreifachkombination aus FF/UMEC/VI über die beiden Zweifachkombinationen FF/VI und UMEC/VI in Bezug auf die Exazerbationshäufigkeit zeigen sollte, war die Studie CTT116853 (FULFIL) darauf angelegt die Effekte der festen Dreifachkombination, bestehend aus FF/UMEC/VI, im Vergleich zur Zweifachkombination BUD/FOR in Bezug auf die Lungenfunktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu zeigen.

Auch die Behandlungsdauer und die Vergleichsarne der Studien unterscheiden sich deutlich. Die Behandlungsdauer war mit 52 Wochen in der CTT116855 (IMPACT) und 24 Wochen für die primäre Auswertung in der CTT116853 (FULFIL) sehr unterschiedlich. Ein Teil der in die CTT116853 (FULFIL) eingeschlossenen Patienten (ca. 400) wurden ergänzend über einen Zeitraum von 52 Wochen beobachtet. Während die für diese Nutzenbewertung relevanten Vergleiche aus der 3-armigen Studie CTT116855 (IMPACT) die fixe Dreifachkombination von FF/UMEC/VI mit den Zweifachkombinationen UMEC/VI und FF/VI umfassen, wurden in der zweiarmigen Studie CTT116853 (FULFIL) die Dreifachkombination FF/UMEC/VI und die Zweifachkombination BUD/FOR miteinander verglichen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) wurden Patienten eingeschlossen, die hinsichtlich demographischer Faktoren und charakteristischer Erkrankungsmerkmale der COPD-Population in Deutschland entsprechen und somit als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext erachtet werden. COPD ist eine Erkrankung, deren Prävalenz mit höherem Alter zunimmt (⁵⁵Gibson, et al., 2013). Europäische Daten der internationalen BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) (⁵⁶Geldmacher, et al., 2008), mit 9.425 Teilnehmern aus zwölf Ländern, lassen auf eine standardisierte Prävalenz der COPD von 10% bei über 40-Jährigen schließen (⁵⁷Buist, et al., 2007). Die zunehmende COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr begründet die Eingrenzung der eingeschlossenen Studienpopulation auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren.

Der deutsche Teil der BOLD-Studie (⁵⁶Geldmacher, et al., 2008) untersuchte im Raum Hannover 683 Probanden im Alter ≥ 40 Jahren. In dieser repräsentativen Stichprobe betrug der Anteil an COPD-Patienten für alle Schweregrade (I bis IV nach der Definition postbronchodilatatorisches $FEV_1/VK < 0,7$) 13,2%. Die Prävalenz der COPD-Schweregrade nach GOLD-Klassifikation verteilte sich dabei wie folgt: Stadium I: 7,4%, Stadium II: 5,0%, Stadium III oder IV: 0,8%. Die Verteilung der Krankheitsschweregrade in den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) wich bei dem eingeschlossenen Patientengut insofern etwas von dieser Verteilung ab, als es sich bei ihnen mehrheitlich um Patienten der mit einem COPD-Schweregrad III-IV handelt. Die neue GOLD-Leitlinien berücksichtigen für die Einteilung der COPD-Schweregrade drei zunächst unabhängige Kriterien, woraus sich eine Mehrfelder-Matrix ergibt. Diese basiert auf der Exazerbationshistorie und der Ausprägung der Symptomatik (CAT und/oder mMRC), unter Einbeziehung der Lungenfunktionsdiagnostik (FEV_1 in % vom Soll) als separate Klassifizierung (GOLD-Stadien I-IV). Daraus lässt sich die Risikoabschätzung der Patienten in die Gruppen GOLD A-B-C-D einteilen (¹¹GOLD, 2018). Diese neue GOLD-Klassifikation löst die frühere Schweregrad-Einteilung (GOLD I-IV) ab, die sich überwiegend an den spirometrischen Befunde (FEV_1) orientierte. Die erste Komponente zur Stadieneinteilung der COPD nach dem neuen GOLD-Strategiepapier ist die Beurteilung der Atemwegsobstruktion. Diese basiert auf dem Lungenfunktionstest, hierbei wurden die Grenzwerte der GOLD I-IV-Einteilung beibehalten. Die zweite Komponente ist eine 4-Felder-Matrix: Auf der Y-Achse wird das individuelle prognostische Risiko des Patienten auf Basis der individuellen Exazerbationshistorie eingeschätzt. Auf der X-Achse wird die Schwere der aktuellen COPD Symptomatik ermittelt. Die Symptomlast wird mit Hilfe der modifizierten Dyspnoeskala des British Medical Research Council (mMRC) und/oder dem Fragebogen „COPD Assessment Test“ (CAT) erhoben.

Die COPD-Prävalenz lag in der BOLD-Studie (⁵⁶Geldmacher, et al., 2008) insgesamt bei Männern deutlich höher als bei Frauen (Männer: 18,1%; Frauen: 9,3%). Demnach entspricht die Geschlechterverteilung in den beiden eingeschlossenen Studien mit jeweils ca. 2/3 männlichen Patienten diesen Ergebnissen. Der Anteil an aktiven Rauchern betrug in den hier untersuchten Studien bei 35 und 45% und ist damit etwas höher als in der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (ca. 20% Raucher). Bei Nichtrauchern lag die COPD-Prävalenz bei ca. 8-

9%, hierbei handelte es sich zum großen Teil um ältere Studienteilnehmer, die klinisch keine Symptome einer COPD aufwiesen, jedoch anhand der Spirometrie-Daten formal als GOLD Stadium I zu klassifizieren waren (⁵⁶Geldmacher, et al., 2008). Die COPD-Prävalenz von Patienten mit Schweregrad >II, die nie geraucht haben, ist jedoch deutlich niedriger (⁵⁸Lamprecht, et al., 2011) und somit, wie in den eingeschlossenen Studien, vernachlässigbar.

Die Einschlusskriterien der Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) stimmen mit den Diagnosekriterien der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für COPD (⁵⁹BÄK, et al., 2012) überein, ebenso wie die durchgeführten Analysen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapien. Zudem wurden in den hier untersuchten Studien alle Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen gemäß der in Deutschland für diese Indikation zugelassenen Dosierungen eingesetzt. Die Interventionen, die in den eingeschlossenen Studien stattfanden, entsprechen demzufolge den im Versorgungsalltag üblichen Therapien bei COPD.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird für die Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) jeweils eine Subpopulation herangezogen, die mit den geforderten Komponenten (LAMA und LABA) vorbehandelt wurde. Dieses Patientenkollektiv erfüllt sowohl die Kriterien hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebietes, als auch hinsichtlich der ZVT und wird innerhalb des Dossiers als „ITT-LAMA+LABA-Population“ bezeichnet. GSK geht davon aus, mit der Fokussierung auf Patienten, die mit einer LAMA+LABA-Vortherapie nicht optimal behandelt waren, sowohl die im Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulationen darzustellen, als auch den ZVT-Vorgaben des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 04.05.2018 („patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LAMA+LABA Therapie mit LAMA+LABA und ggf. ICS“) (³G-BA, 2018) zu entsprechen.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien wurden multizentrisch, randomisiert, doppelblind durchgeführt. Die Patienten in den 3 Behandlungsarmen der CTT116855 (IMPACT) und in den beiden Behandlungsarmen der CTT116853 (FULFIL) wurden jeweils parallel behandelt. Das Studiendesign erfüllt damit alle Voraussetzungen für ein niedriges Verzerrungspotential.

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	COPD Exazerbationen	TDI	E-RS Responder	PGR	EQ-5D VAS
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	nein	ja	ja
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity						

Studie	SGRQ-C Responder	CAT Responder	UEs	SUEs	Studienabbruch wegen UE	UEs von besonderem Interesse
CTT116855 (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CTT116853 (FULFIL)	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt: Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

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

Der Endpunkt Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache wurde für die Studie CTT116853 (FULFIL) nicht ausgewertet.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI			
Anzahl Patienten mit einem Todesfall jeglicher Ursache während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	6 (1,54)	2 (0,57)	1 (0,51)
Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles jeglicher Ursache (%) [1]	1,682	0,382	0,625
95% Konfidenzintervall	(0,759; 3,707)	(0,054; 2,678)	(0,088; 4,353)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
n [2]	389	349	196
Hazard Ratio	-	2,40	2,60
95% Konfidenzintervall	-	(0,48; 11,93)	(0,31; 21,62)
p-Wert	-	0,283	0,376
statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter und Geschlecht [1] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles jeglicher Ursache [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten im Cox Proportional Hazards Model		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabelle 2.101)			

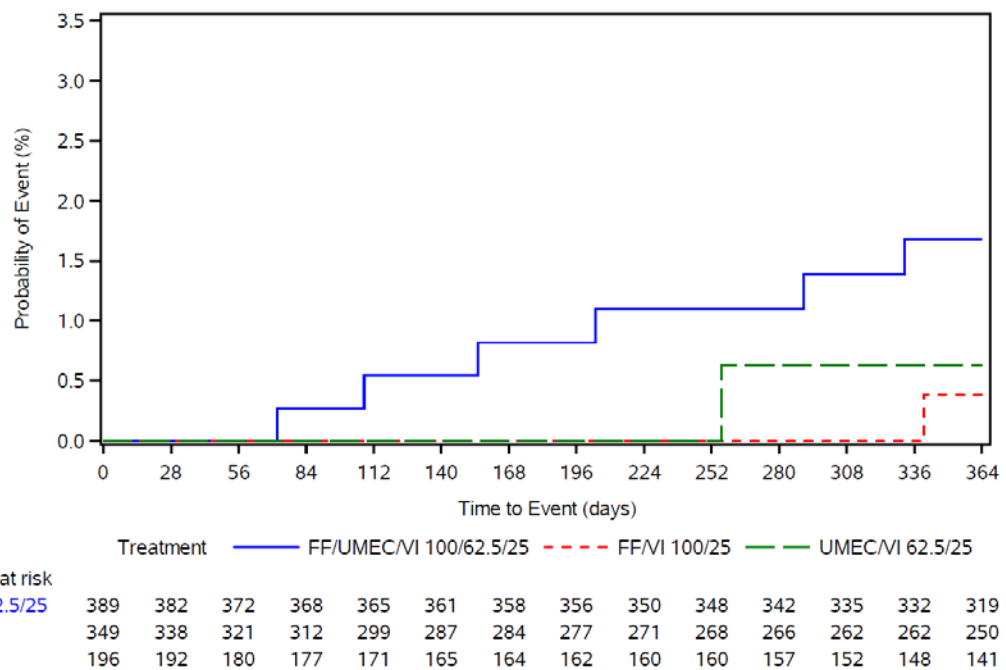


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache – ITT-LAMA+LABA-Population – CTT116855 (IMPACT) (⁵³GSK, 2018, Figure 5.4)

Die Studie zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied für die Wahrscheinlichkeit für einen Todesfall jeglicher Ursache für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI und FF/VI.

Studie CTT116853 (FULFIL)

Endpunkt wurde nicht erhoben.

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

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

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

4.3.1.3.1.1.2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

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

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

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität, operationalisiert als tödliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) das während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten ist, wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Ein tödliches SUE wurde als während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten gewertet, wenn der Beginn des Ereignisses im Zeitraum zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation und der letzten Einnahme der Studienmedikation + 1 Tag stattgefunden hat.
CTT116853 (FULFIL)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation + 1 Tag ausgewertet. Die Auswertung wurde für die 24-wöchige Studienphase und für die, für eine Teilpopulation (EXT) verlängerte, 52-wöchige Studienphase getrennt durchgeführt.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Patienten mit einem tödlichen SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	7 (1,8)	5 (1,4)	3 (1,5)
Odds Ratio	-	1,26	1,18
95% Konfidenzintervall	-	(0,34; 5,08)	(0,27; 7,14)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	0,37	0,27
95% Konfidenzintervall	-	(-1,45; 2,18)	(-1,90; 2,44)
Relatives Risiko	-	1,26	1,18
95% Konfidenzintervall	-	(0,40; 3,92)	(0,31; 4,50)
p-Wert*	-	0,777	>0,999
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.020, 3.026)			

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Patienten mit einem tödlichen SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (1,0)
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,02	
95% Konfidenzintervall	(-3,01; 0,97)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Patienten mit einem tödlichen SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (3,3)	0
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	3,33	
95% Konfidenzintervall	(-3,09; 9,76)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
NBB=nicht berechenbar Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 3.013, 3.014, 3.035, 3.036, 3.037, 3.038)		

CTT116855 (IMPACT)- FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI:

In der Studie CTT116855 (IMPACT) sind im Behandlungsarm FF/UMEC/VI sieben und im Behandlungsarm UMEC/VI sind drei tödliche UE aufgetreten

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI.

CTT116855 (IMPACT) – FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) sind im Behandlungsarm FF/UMEC/VI sieben und im Behandlungsarm FF/VI fünf tödliche UE aufgetreten.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI.

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen:

In der Studie CTT116853 (FULFIL) ist im Behandlungsarm BUD/FOR nach 24 Wochen ein tödliches UE aufgetreten. In dem Behandlungsarm FF/UMEC/VI sind keine tödlichen UEs aufgetreten.

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen:

In der Studie CTT116853 (FULFIL) ist im Behandlungsarm FF/UMEC/VI nach 52 Wochen ein tödliches UE aufgetreten. In dem Behandlungsarm BUD/FOR sind keine tödlichen UEs aufgetreten.

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkte zu COPD Exazerbationen – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – RCT**

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

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

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation wurde für folgende Kategorien der COPD Exazerbationen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Schwere oder moderate COPD Exazerbation
CTT116853 (FULFIL)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>Potentielle COPD Exazerbationen wurden anhand der Symptome im eDiary erfasst und durch den Prüfarzt bestätigt.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation wurde für folgende Kategorien der COPD Exazerbationen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Schwere oder moderate COPD Exazerbation

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Moderate COPD Exazerbationen			
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI			
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	157 (40)	150 (43)	79 (40)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	43,5	48,2	44,2
95% Konfidenzintervall	(38,5; 48,8)	(42,8; 54,1)	(37,1; 51,9)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Hazard Ratio			
n [2]	387	349	195
Hazard Ratio	-	0,79	0,95
95% Konfidenzintervall	-	(0,63; 0,99)	(0,72; 1,24)
p-Wert	-	0,042	0,703
Schwere COPD Exazerbationen			
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI			
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	43 (11)	31 (9)	25 (13)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	11,8	10,4	14,5
95% Konfidenzintervall	(8,9; 15,6)	(7,4; 14,5)	(10,0; 20,8)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Hazard Ratio			
n [2]	387	349	195
Hazard Ratio	-	1,11	0,85
95% Konfidenzintervall	-	(0,70; 1,77)	(0,52; 1,39)
p-Wert	-	0,648	0,520
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen			
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI			
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD	182 (47)	167 (48)	94 (48)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)			
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	49,8	52,7	51,6
95% Konfidenzintervall	(44,7; 55,1)	(47,2; 58,4)	(44,5; 59,2)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Hazard Ratio			
n [2]	387	349	195
Hazard Ratio	-	0,84	0,93
95% Konfidenzintervall	-	(0,68; 1,03)	(0,72; 1,19)
p-Wert	-	0,100	0,565
statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) zu Screening [1] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten im Cox Proportional Hazards Model		
Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabellen 5.066, 5.068, 5.069)			

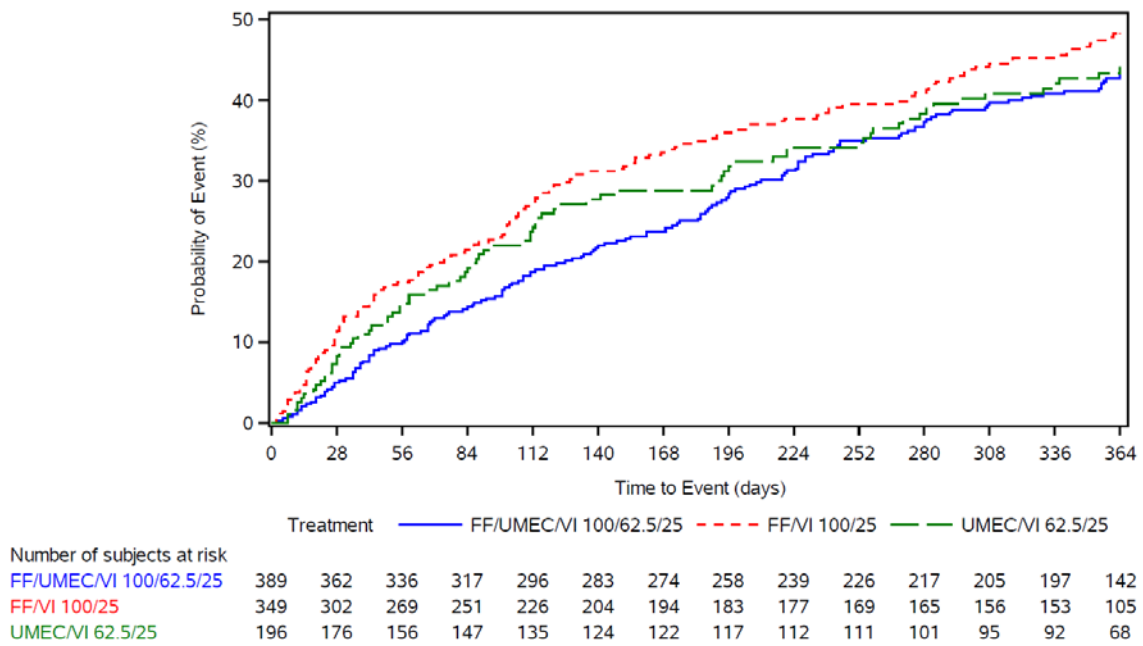


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation – ITT–LAMA+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵³GSK, 2018, Figure 5.2)

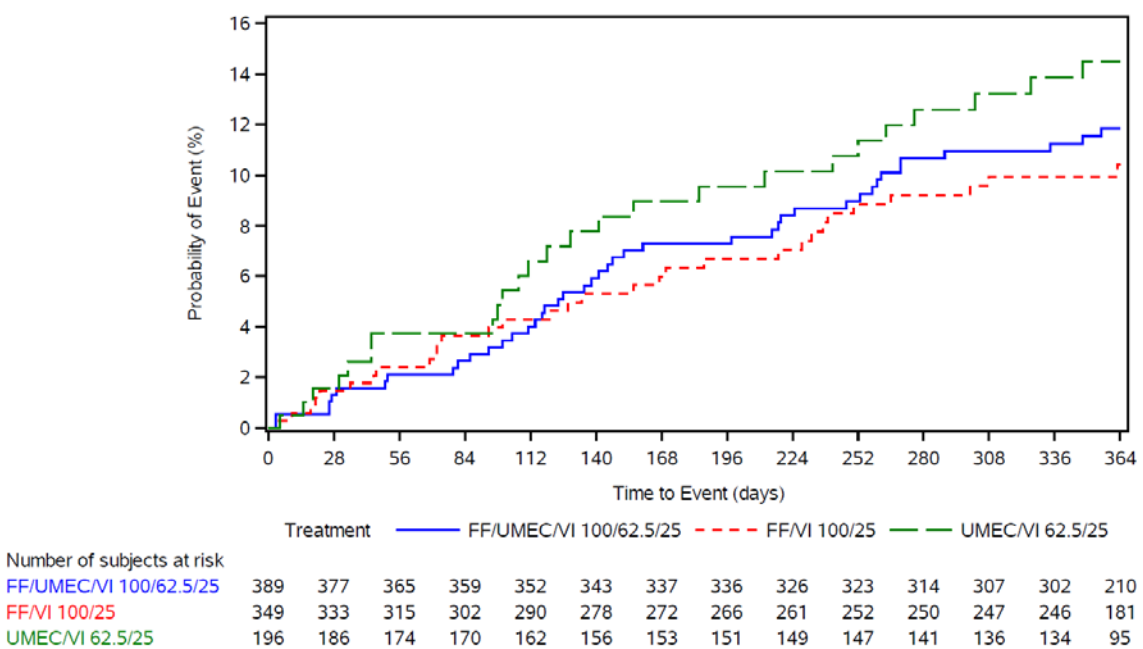


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation – ITT–LAMA+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵³GSK, 2018, Figure 5.3)

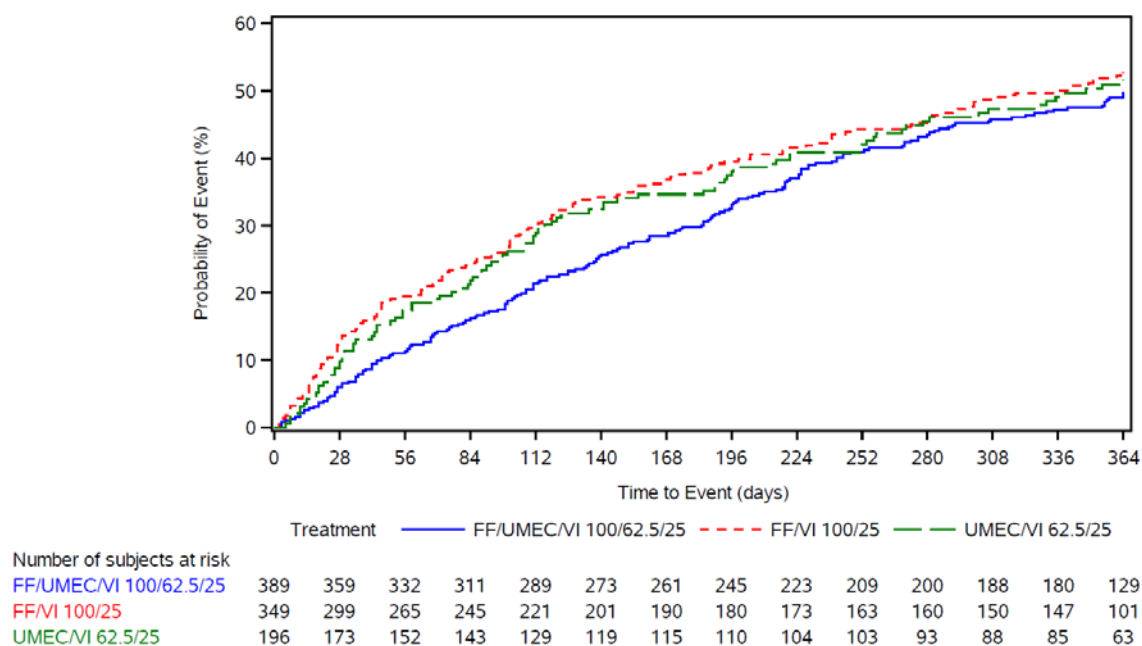


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116855 (IMPACT) (⁵³GSK, 2018, Figure 5.1)

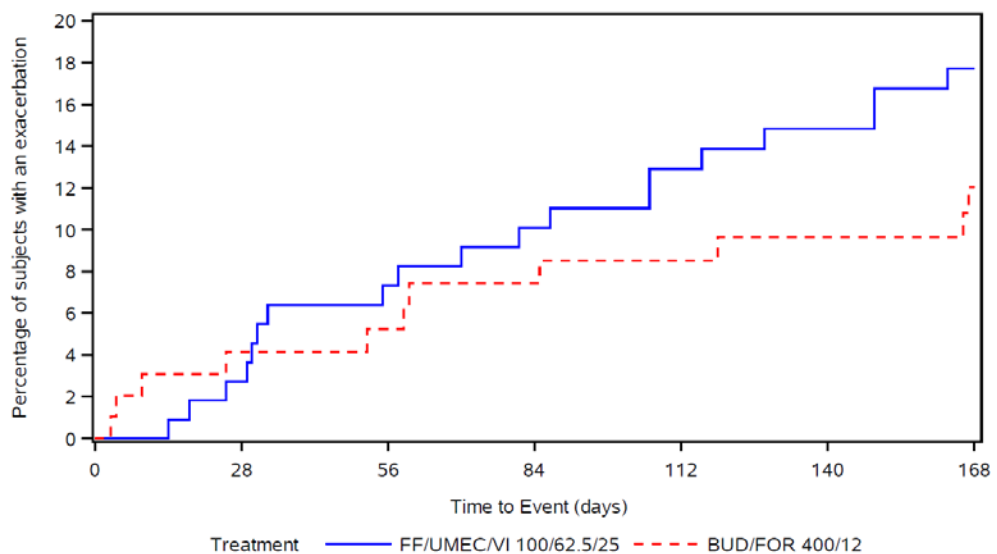
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Moderate COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	19 (17)	12 (12)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	16,7	12,2
95% Konfidenzintervall	(9,9; 23,5)	(5,7; 18,7)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Hazard Ratio		
n [2]	114	98
Hazard Ratio		1,48

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 3,14)
	p-Wert	0,306
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (2)	2 (2)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	1,8	2,0
95% Konfidenzintervall	(-0,6; 4,2)	(-0,8; 4,8)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Hazard Ratio		
n [2]	114	98
Hazard Ratio	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 7,29)	
p-Wert	0,535	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	21 (18)	14 (14)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	18,4	14,3
95% Konfidenzintervall	(11,3; 25,5)	(7,4; 21,2)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Hazard Ratio		
n [2]	114	98
Hazard Ratio	1,49	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 3,03)	
p-Wert	0,267	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Moderate COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation	9 (30)	4 (15)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)		
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	30	14,8
95% Konfidenzintervall	(13,6; 46,4)	(1,4; 28,2)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Hazard Ratio		
n [2]	30	27
Hazard Ratio	1,70	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 5,97)	
p-Wert	0,407	
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (4)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall	NBB	NBB
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Hazard Ratio		
n [2]	30	27
Hazard Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (30)	5 (19)
Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [1]	30	18,5
95% Konfidenzintervall	(13,6; 46,4)	(3,9; 33,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Hazard Ratio		
n [2]	30	27
Hazard Ratio	1,30	
95% Konfidenzintervall	(0,41; 4,16)	
p-Wert	0,660	

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) zu Baseline und Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme [1] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten im Cox Proportional Hazards Model	
NBB=nicht berechenbar Quelle: (⁵⁴ GSK, 2018, Tabellen 5.041, 5.042, 5.043, 5.044, 5.045, 5.046)		



Number of subjects at risk		0	28	56	84	112	140	168
FF/UMEC/VI 100/62.5/25		114	106	100	96	92	89	77
BUD/FOR 400/12		98	89	87	85	82	80	67

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation nach 24 Wochen – ITT–LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴GSK, 2018, Figure 5.03)

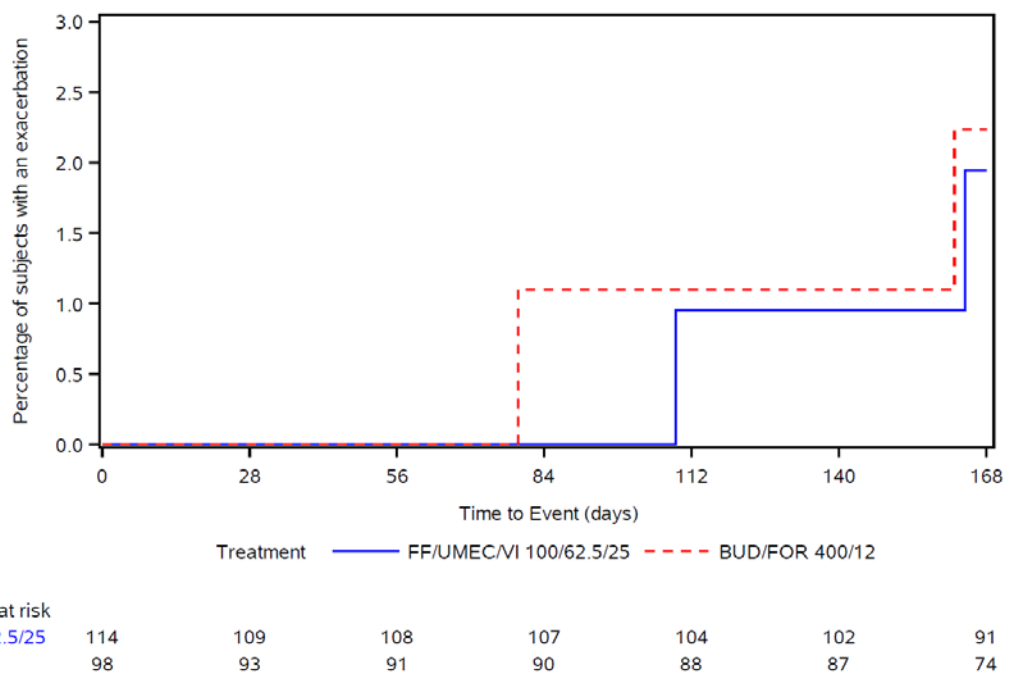


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation nach 24 Wochen – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴GSK, 2018, Figure 5.05)

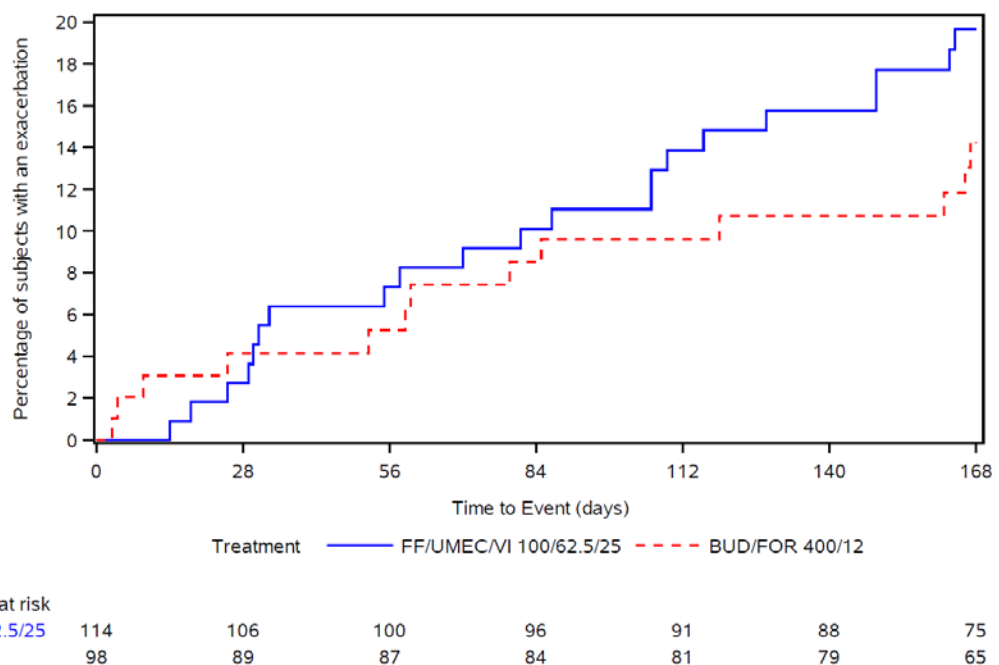


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation nach 24 Wochen – ITT-LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴GSK, 2018, Figure 5.01)

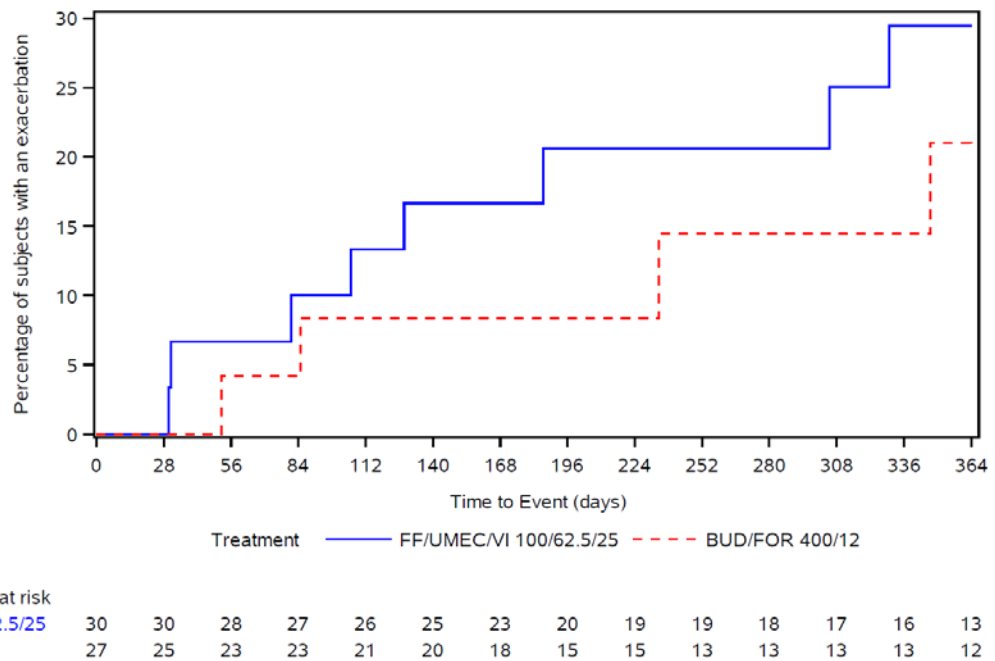


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation nach 52 Wochen – EXT–LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴GSK, 2018, Figure 5.04)

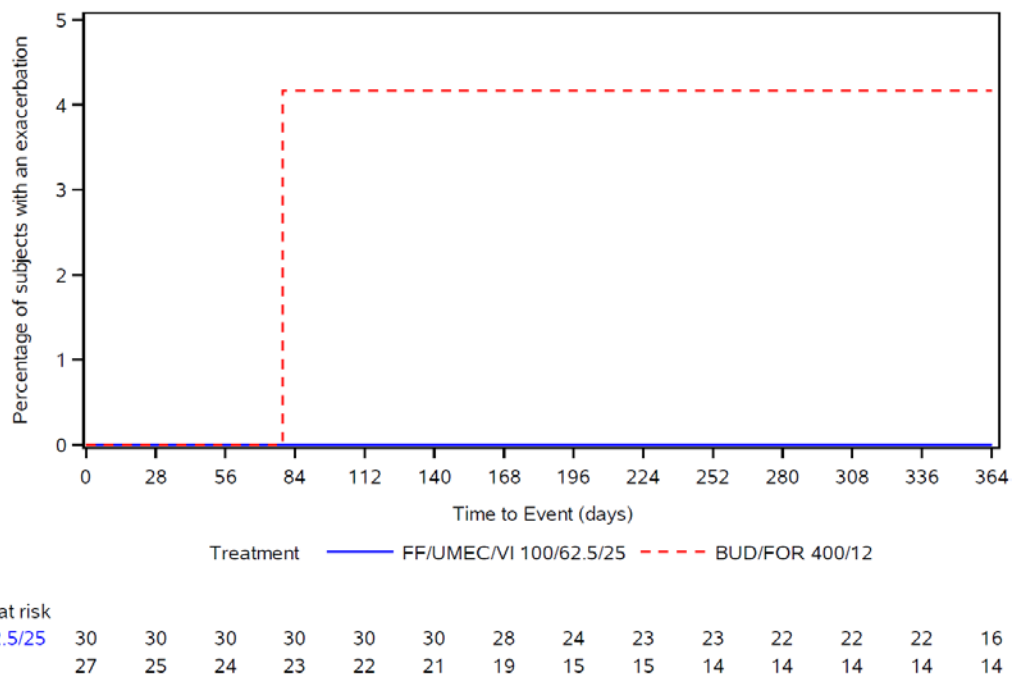
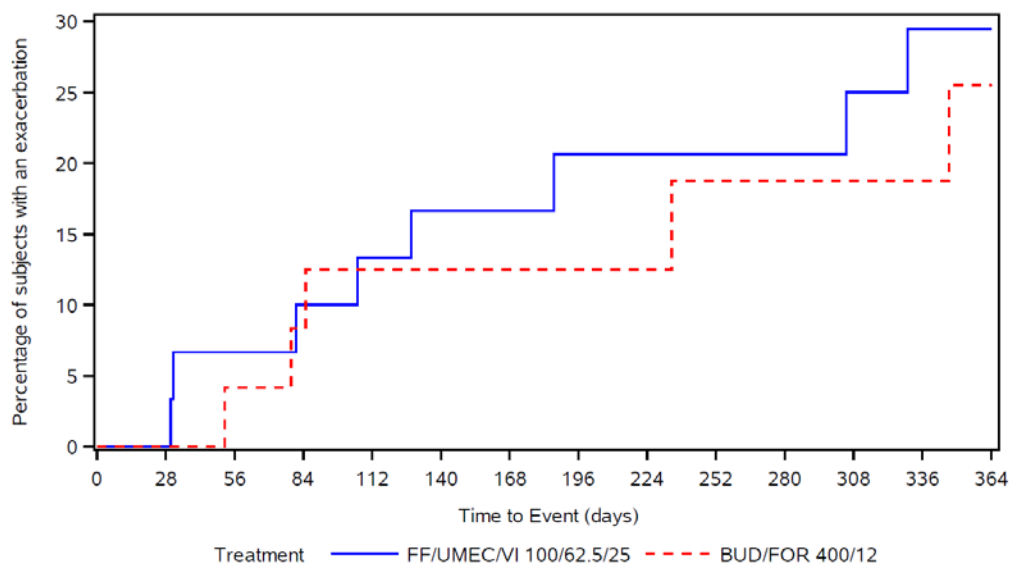


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation nach 52 Wochen – EXT–LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴GSK, 2018, Figure 5.06)



Number of subjects at risk

FF/UMEC/VI 100/62.5/25	30	30	28	27	26	25	23	20	19	19	18	17	16	13
BUD/FOR 400/12	27	25	23	22	20	19	17	14	14	12	12	12	12	11

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation nach 52 Wochen – EXT–LAMA+LABA-Population - CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴GSK, 2018, Figure 5.02)

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI:

Moderate COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine moderate COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine moderate oder schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI:

Moderate COPD Exazerbationen

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

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

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine moderate oder schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen:

Moderate COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine moderate COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine moderate oder schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen:

Moderate COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine moderate COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor. Insgesamt ist nur eine schwere Exazerbation im BUD/FOR Behandlungsarm aufgetreten.

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine moderate oder schwere COPD Exazerbation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

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

Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt: COPD Exazerbationen (Anteil) – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Anteil) wurde als Anteil mit folgender Einteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Schwere oder moderate COPD Exazerbation
CTT116853 (FULFIL)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>Potentielle COPD Exazerbationen wurden anhand der Symptome im eDiary erfasst und durch den Prüfarzt bestätigt.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Anteil) wurde als Anteil mit folgender Einteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Schwere oder moderate COPD Exazerbation

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Moderate COPD Exazerbationen			
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	157 (40)	150 (43)	79 (40)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-2,62	0,05
95% Konfidenzintervall	-	(-9,74; 4,50)	(-8,37; 8,48)
Relatives Risiko	-	0,94	1,00
95% Konfidenzintervall	-	(0,79; 1,11)	(0,81; 1,23)
p-Wert [2]	-	0,501	>0,999
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [1]	389	349	196
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	157 (40)	150 (43)	79 (40)
Odds Ratio	-	0,89	1,01
95% Konfidenzintervall	-	(0,66; 1,19)	(0,71; 1,43)
p-Wert	-	0,437	0,973
Schwere COPD Exazerbationen			
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	43 (11)	31 (9)	25 (13)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	2,17	-1,70
95% Konfidenzintervall	-	(-2,14; 6,49)	(-7,32; 3,91)
Relatives Risiko	-	1,24	0,87
95% Konfidenzintervall	-	(0,80; 1,93)	(0,55; 1,38)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
p-Wert [2]	-	0,390	0,585
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [1]	389	349	196
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	43 (11)	31 (9)	25 (13)
Odds Ratio	-	1,29	0,85
95% Konfidenzintervall	-	(0,79; 2,10)	(0,50; 1,45)
p-Wert	-	0,311	0,552
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen			
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	182 (47)	167 (48)	94 (48)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-1,06	-1,17
95% Konfidenzintervall	-	(-8,28; 6,15)	(-9,75; 7,40)
Relatives Risiko	-	0,98	0,98
95% Konfidenzintervall	-	(0,84; 1,14)	(0,81; 1,17)
p-Wert [2]	-	0,825	0,793
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [1]	389	349	196
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	182 (47)	167 (48)	94 (48)
Odds Ratio	-	0,95	0,96
95% Konfidenzintervall	-	(0,71; 1,28)	(0,68; 1,35)
p-Wert	-	0,749	0,801
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening und geographische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 2.030, 2.036, 2.043, 2.049, 2.056, 2.062)			

Tabelle 4-37: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Moderate COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	19 (17)	12 (12)
Absolute Risikoreduktion (%)	4,42	
95% Konfidenzintervall	(-5,01; 13,85)	
Relatives Risiko	1,36	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 2,66)	
p-Wert [2]	0,437	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [1]	114	98
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	19 (17)	12 (12)
Odds Ratio	1,42	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 3,11)	
p-Wert	0,378	
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (2)	2 (2)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil)		
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,29	
	95% Konfidenzintervall	(-3,98; 3,41)	
	Relatives Risiko	0,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 5,99)	
	p-Wert [2]	>0,999	
	Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
	n [1]	114 98	
	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (2) 2 (2)	
	Odds Ratio	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 6,78)	
	p-Wert	0,941	
	Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
	Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	21 (18)	14 (14)	
Absolute Risikoreduktion (%)	4,14		
95% Konfidenzintervall	(-5,80; 14,07)		
Relatives Risiko	1,29		
95% Konfidenzintervall	(0,69; 2,40)		
p-Wert [2]	0,462		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio			
n [1]	114 98		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	21 (18)	14 (14)	
Odds Ratio	1,42		
95% Konfidenzintervall	(0,66; 3,06)		
p-Wert	0,374		
52 Wochen			
Population EXT-LAMA+LABA			
N	30	27	

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Moderate COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (30)	4 (15)
Absolute Risikoreduktion (%)	15,19	
95% Konfidenzintervall	(-5,99; 36,36)	
Relatives Risiko	2,03	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 5,83)	
p-Wert [2]	0,216	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [1]	30	27
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (30)	4 (15)
Odds Ratio	2,24	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 8,63)	
p-Wert	0,243	
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (4)
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,70	
95% Konfidenzintervall	(-10,83; 3,42)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert [2]	NBB	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [1]	30	27
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (4)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	Odds Ratio	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NBB
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (30)	5 (19)
Absolute Risikoreduktion (%)	11,48	
95% Konfidenzintervall	(-10,51; 33,47)	
Relatives Risiko	1,62	
95% Konfidenzintervall	(0,62; 4,24)	
p-Wert [2]	0,369	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [1]	30	27
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (30)	5 (19)
Odds Ratio	1,72	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 6,14)	
p-Wert	0,400	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening und geographische Region</p> <p>Um jeweils eine valide Berechnung durch das statistische Model zu gewährleisten, wurden, wenn notwendig, einzelne Kovariablen aus dem Model ausgeschlossen.</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p>	
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 2.013, 2.014, 2.025, 2.026, 2.039, 2.040, 2.051, 2.052, 2.065, 2.066, 2.077, 2.078)		

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI:***Moderate COPD Exazerbationen***

In der Studie CTT116855 (IMPACT) ist der Anteil an Personen mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI und UMEC/VI gleich.

Schwere COPD Exazerbationen

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

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

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

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

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI:***Moderate COPD Exazerbationen***

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

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

Schwere COPD Exazerbationen

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

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

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

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

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen:

Moderate COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen ein höherer Anteil an Personen mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen.

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) ist nach 24 Wochen der Anteil an Personen mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI und BUD/FOR gleich.

In der Studie CTT116853 ist im Behandlungsarm BUD/FOR nach 52 Wochen eine schwere COPD Exazerbation aufgetreten. In dem Behandlungsarm FF/UMEC/VI sind keine schweren COPD Exazerbationen aufgetreten.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen ein höherer Anteil an Personen mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population	ITT–LAMA+LABA - Deutschland		
N	129	126	75
Schwere COPD Exazerbationen			
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	11 (9)	8 (6)	8 (11)
Absolute Risikoreduktion (%)		2,18	-2,14
95% Konfidenzintervall		(-4,25; 8,61)	(-10,63; 6,35)
Relatives Risiko		1,34	0,80
95% Konfidenzintervall		(0,56; 3,23)	(0,34; 1,90)
p-Wert [2]		0,635	0,624
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [1]	129	126	75
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	11 (9)	8 (6)	8 (11)
Odds Ratio		1,53	0,75
95% Konfidenzintervall		(0,58; 3,99)	(0,28; 1,99)
p-Wert		0,388	0,564
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabellen 5.046, 5.047)			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil) für deutsche Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853(FULFIL)

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	
	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
CTT116853 (FULFIL)		
24 Wochen		
Population	ITT-LAMA+LABA - Deutschland	
N	32	21
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (3)	1 (5)
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,64	
95% Konfidenzintervall	(-12,56; 9,29)	
Relatives Risiko	0,66	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 9,93)	
p-Wert [2]	>0,999	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio		
n [1]	32	21
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (3)	1 (5)
Odds Ratio	0,64	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 10,91)	
p-Wert	0,761	

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
52 Wochen		
Population	EXT-LAMA+LABA - Deutschland	
N	6	9
Schwere COPD Exazerbationen		
Behandlungsunterschied FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (34)GSK, 2018, Tabellen 5.021, 5.022, 5.023, 5.024)		

Die Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) zeigten in allen berechenbaren Vergleichen keinen signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und einem der Kontrollarme.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt: COPD Exazerbationen (Jahresrate) – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Moderate oder schwere COPD Exazerbationen
CTT116853 (FULFIL)	<p>COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol hinaus erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide und eine mögliche Hospitalisierung.</p> <p>Moderate COPD Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide jedoch keine Hospitalisierung.</p> <p>Schwere COPD Exazerbationen erfordern eine Hospitalisierung und/oder verlaufen tödlich.</p> <p>Potentielle COPD Exazerbationen wurden anhand der Symptome im eDiary erfasst und durch den Prüfarzt bestätigt.</p> <p>COPD Exazerbationen wurden auf einer separaten COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. COPD Exazerbationen die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Der Endpunkt COPD Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate COPD Exazerbationen • Schwere COPD Exazerbationen • Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Moderate COPD Exazerbationen			
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	157 (40)	150 (43)	79 (40)
Anzahl der Ereignisse, n	249	261	135
n [1]	387	349	195
Exazerbation Jahresrate	0,69	0,95	0,84
Rate Ratio	-	0,72	0,82
95% Konfidenzintervall	-	(0,58; 0,90)	(0,62; 1,08)
p-Wert	-	0,005	0,151
Schwere COPD Exazerbationen			
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	43 (11)	31 (9)	25 (13)
Anzahl der Ereignisse, n	55	39	32
n [1]	387	349	195
Exazerbation Jahresrate	0,14	0,13	0,21
Rate Ratio	-	1,04	0,67
95% Konfidenzintervall	-	(0,62; 1,76)	(0,37; 1,20)
p-Wert	-	0,875	0,179
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen			
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	182 (47)	167 (48)	94 (48)
Anzahl der Ereignisse, n	304	300	167

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
n [1]	387	349	195
Exazerbation Jahresrate	0,84	1,11	1,05
Rate Ratio	-	0,76	0,80
95% Konfidenzintervall	-	(0,62; 0,94)	(0,62; 1,03)
p-Wert	-	0,012	0,081
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) zu Screening [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM		
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 2.007, 2.072, 2.079, 2.087)			

Tabelle 4-43: Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Moderate COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	19 (17)	12 (12)
Anzahl der Ereignisse, n		
n [1]	113	97
Exazerbation Jahresrate	0,19	0,13
Rate Ratio		1,45
95% Konfidenzintervall		(0,71; 2,98)
p-Wert		0,310
Schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (2)	2 (2)
Anzahl der Ereignisse, n		

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
n [1]	113	97
Exazerbation Jahresrate	0,02	0,02
Rate Ratio	0,97	
95% Konfidenzintervall	(0,14; 6,95)	
p-Wert	0,975	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	21 (18)	14 (14)
Anzahl der Ereignisse, n		
n [1]	113	97
Exazerbation Jahresrate	0,38	0,27
Rate Ratio	1,42	
95% Konfidenzintervall	(0,72; 2,78)	
p-Wert	0,309	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Moderate COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (30)	4 (15)
Anzahl der Ereignisse, n		
n [1]	30	27
Exazerbation Jahresrate	0,17	0,13
Rate Ratio	1,36	
95% Konfidenzintervall	(0,44; 4,19)	
p-Wert	0,587	
Schwere COPD Exazerbationen		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (4)
Anzahl der Ereignisse, n		
n [1]	30	27

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate)		
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR	
	Exazerbation Jahresrate	NB	NB
	Rate Ratio		NBB
	95% Konfidenzintervall		NBB
	p-Wert		NBB
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen			
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (30)	5 (19)	
Anzahl der Ereignisse, n			
n [1]	30	27	
Exazerbation Jahresrate	0,33	0,29	
Rate Ratio		1,16	
95% Konfidenzintervall		(0,41; 3,31)	
p-Wert		0,780	
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, geographische Region, Raucherstatus zu Screening, FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 und Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme. Um jeweils eine valide Berechnung durch das statistische Model zu gewährleisten, wurden, wenn notwendig, einzelne Kovariablen aus dem Model ausgeschlossen. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM		
NBB=nicht berechenbar; NB=nicht berechnet Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 2.013, 2.014, 2.039, 2.040, 2.065, 2.066, 2.095, 2.096, 2.109, 2.110, 2.123, 2.124)			

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI:

Moderate COPD Exazerbationen

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

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

Schwere COPD Exazerbationen

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

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

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Jahresrate für moderate oder schwere COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI:

Moderate COPD Exazerbationen

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

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

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine geringfügig höhere Jahresrate für schwere COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor.

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

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine niedrigere Jahresrate für moderate oder schwere COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor.

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen:

Moderate COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen eine höhere Jahresrate für moderate COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen.

Schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 Wochen eine niedrigere Jahresrate für schwere COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR nach.

Moderate oder schwere COPD Exazerbationen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen eine höhere Jahresrate für moderate COPD Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population	ITT–LAMA+LABA - Deutschland		
N	129	126	75
Schwere COPD Exazerbationen			
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	11 (9)	8 (6)	8 (11)
Anzahl der Ereignisse, n	13	9	8
n [1]	128	126	75
Exazerbation Jahresrate		0,07	0,10
Rate Ratio		1,19	0,81
95% Konfidenzintervall		(0,46; 3,07)	(0,30; 2,19)
p-Wert		0,717	0,684
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell		
Quelle: (53)GSK, 2018, Tabellen 5.046, 5.065)			

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) für deutsche Patienten bis Woche 24 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)		
CTT116853 (FULFIL)		FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	24 Wochen		
	Population	ITT–LAMA+LABA - Deutschland	
	N	32	21
	Schwere COPD Exazerbationen		
	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (3)	1 (5)
	n [1]	32	21
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	52 Wochen		
	Population	ITT–LAMA+LABA - Deutschland	
N	6	9	
Schwere COPD Exazerbationen			
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell		
NBB=nicht berechenbar Quelle: ⁽⁵⁴⁾ GSK, 2018, Tabellen 5.021, 5.022, 5.040			

Die Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) zeigten in allen berechenbaren Vergleichen keinen signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und einem der Kontrollarme.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Endpunkte zu TDI – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt: TDI – RCT**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von TDI

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI-SAC (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4, 28 und 52 vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie zu V2 durchgeführt (bei Randomisierung). Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Für den Endpunkt TDI wurde eine Subpopulation der ITT-LAMA+LABA, die mit ITT-LAMA+LABA-TDI bezeichnet wird, ausgewertet. Diese enthält alle Patienten der entsprechenden Population aus den Studienzentren der Länder für die eine Übersetzung des BDI/TDI Fragebogens vorlag, und für die deshalb eine Erhebung des BDI/TDI gemäß Studienprotokoll geplant war.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4 und 24 (und 52 für EXT-Population) vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie an Tag 1 durchgeführt. Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) erfolgte die Analyse des Endpunktes TDI für die ITT-LAMA+LABA-TDI-Population und berücksichtigte insgesamt 596 von maximal 631 Patienten (94,5%), damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%. Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) erfolgte die Analyse des Endpunktes TDI für die ITT-LAMA+LABA-Population und EXT-LAMA+LABA-Population. Hierbei wurden 196 von 212 Patienten (92,5%) bzw. 55 von maximal 57 Patienten (96,5%) berücksichtigt. Damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten insgesamt bei >5%.

Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK darüber hinaus keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für TDI – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT- LAMA+LABA-TDI			
N	259	240	132
Baseline			
n [1]	255	235	130
Mittelwert	5,8	6,0	5,9
SD	2,09	1,94	2,12
Median	6,0	6,0	6,0
Min/Max	0/12	1/12	1/12
Woche 52			
n [1]	213	165	95
Mittelwert	0,69	0,53	1,03
SD	3,064	3,191	3,055
Median	0,30	0,45	0,60
Min/Max	-9,0/9,0	-9,0/7,5	-9,0/8,8
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Woche 52			
n [2]	250	222	124
LS-Mittelwert (SE)	0,65 (0,209)	0,43 (0,236)	0,93 (0,311)
Differenz (SE) [3]	-	0,22 (0,315)	-0,28 (0,375)
95% Konfidenzintervall	-	(-0,40; 0,84)	(-1,01; 0,46)
p-Wert	-	0,492	0,460
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, BDI Focal Score und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte		
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min/Max=Minimum/Maximum Quellen: ⁵³ GSK, 2018, Tabelle 5.077, 5.078; ⁶⁰ GSK, 2018, Tabelle 2.114)			

Tabelle 4-49: Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für TDI	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Baseline		
n [1]	110	97
Mittelwert	5,8	5,5
SD	2,01	1,97
Median	6,0	6,0
Min/Max	0/12	0/12
Woche 24		
n [1]	100	84
Mittelwert	2,02	0,53
SD	2,663	2,856
Median	1,70	0,28
Min/Max	-4,3/8,2	-6,0/6,8
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Woche 24		
n [2]	104	92
LS-Mittelwert (SE)	1,95 (0,271)	0,42 (0,294)
Differenz (SE) [3]	1,52 (0,402)	
95% Konfidenzintervall	(0,73; 2,32)	
Hedges' g [4]	0,548	
95% Konfidenzintervall [4]	(0,267; 0,830)	
p-Wert	<0,001	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Baseline		
n [1]	30	27
Mittelwert	5,7	5,3
SD	1,88	1,96
Median	6,0	5,0
Min/Max	2/9	3/12

Studie	Ergebnisse für TDI	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Woche 52		
n [1]	22	15
Mittelwert	3,01	0,51
SD	3,247	3,300
Median	2,60	0,40
Min/Max	-1,7/9,0	-6,9/7,2
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Woche 52		
n [2]	30	25
LS-Mittelwert (SE)	2,75 (0,706)	0,68 (0,843)
Differenz (SE) [3]	2,07 (1,110)	
95% Konfidenzintervall	(-0,18; 4,32)	
p-Wert	0,071	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, BDI Focal Score und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] eigene Berechnung basierend auf LS Mittelwert und SE	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min/Max=Minimum/Maximum Quellen: ^{5d} GSK, 2018, Tabellen 5.047, 5.048, 5.049, 5.050; ^{6l} GSK, 2018, Tabelle 2.157, 2.0158)		

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine numerisch geringere Verbesserung für den TDI unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt eine numerisch größere Verbesserung für den TDI unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor.

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein Vorteil für den TDI unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR zugunsten FF/UMEC/VI vor, wobei der LS-Mittelwert des TDI für FF/UMEC/VI mit 1,95 deutlich über der Schwelle einer klinisch relevanten Veränderung von 1 liegt.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 24 Wochen einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

Der beobachtete signifikante Unterschied zu Woche 24 zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR ist unter Anwendung der Irrelevanzschwelle von 0,2 für Hedges' g als klinisch relevant einzuschätzen.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein Vorteil für den TDI unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR zugunsten FF/UMEC/VI vor, wobei der LS-Mittelwert des TDI für FF/UMEC/VI mit 2,75 deutlich über der Schwelle einer klinisch relevanten Veränderung von 1 liegt.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt: TDI Responder – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von TDI Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI-SAC (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4, 28 und 52 vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie zu V2 durchgeführt (bei Randomisierung). Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierzu wurden verschiedene Definitionen für Responder verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition 2: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine weitere Auswertung des TDI-SAC mit folgendem Responderkriterium durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition 1: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert (MCID des klassischen TDI, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. <p>Für den Endpunkt TDI wurde eine Subpopulation der ITT-LAMA+LABA, die mit ITT-LAMA+LABA-TDI bezeichnet wird, ausgewertet. Diese enthält alle Patienten der entsprechenden Population aus den Studienzentren der Länder für die eine Übersetzung des BDI/TDI Fragebogens vorlag, und für die deshalb eine Erhebung des BDI/TDI gemäß Studienprotokoll geplant war.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) in den Wochen 4 und 24 (und 52 für EXT-Population) vor Durchführung der Spirometrie mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.</p> <p>Die BDI-Erhebung wurde vor Durchführung der Spirometrie an Tag 1 durchgeführt. Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnea Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar.</p> <p>Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierzu wurden verschiedene Definitionen für Responder verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition 2: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 definiert (neu validierter MCID des TDI-SAC, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft. <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine weitere Auswertung des TDI-SAC mit folgendem Responderkriterium durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition 1: Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert (MCID des klassischen TDI, Details dazu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft.

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA-TDI und ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Für die Auswertung der TDI Responder wurden die inversen Effektschätzer dargestellt. Ein Wert <1 bedeutet somit einen Behandlungsunterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für TDI Responder – 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
TDI Responder – Definition 1			
Population ITT-LAMA+LABA-TDI			
N	259	240	132
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Responder [1], n (%)	86 (33)	67 (28)	39 (30)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-5,29	-3,66
95% Konfidenzintervall	-	(-13,36; 2,78)	(-13,33; 6,01)
Relatives Risiko	-	0,84	0,89
95% Konfidenzintervall	-	(0,64; 1,10)	(0,65; 1,22)
p-Wert [2]	-	0,208	0,493
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [3]	255	235	130
Odds Ratio	-	0,77	0,85
95% Konfidenzintervall	-	(0,52; 1,15)	(0,53; 1,35)
p-Wert	-	0,199	0,488
TDI Responder – Definition 2			
Population ITT-LAMA+LABA-TDI			
N	259	240	132
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Responder [4], n (%)	58 (22)	50 (21)	33 (25)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-1,56	2,61
95% Konfidenzintervall	-	(-8,78; 5,66)	(-6,36; 11,57)
Relatives Risiko	-	0,93	1,12
95% Konfidenzintervall	-	(0,67; 1,30)	(0,77; 1,62)
p-Wert [2]	-	0,744	0,613
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [3]	255	235	130

Studie	Ergebnisse für TDI Responder – 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Odds Ratio	-	0,91	1,17
95% Konfidenzintervall	-	(0,59; 1,41)	(0,71; 1,92)
p-Wert	-	0,672	0,540
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, BDI Focal Score und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 (MCID des klassischen TDI)</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p> <p>[4] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 (neu validierter MCID des TDI-SAC)</p>		
Quelle: (³³ GSK, 2018, Tabellen 5.079, 5.080, 5.081, 5.082)			

Tabelle 4-53: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für TDI Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
TDI Responder – Definition 1		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	58 (51)	31 (32)
Absolute Risikoreduktion (%)		-19,24
95% Konfidenzintervall		(-32,24; -6,24)
Relatives Risiko		0,62
95% Konfidenzintervall		(0,44; 0,88)
p-Wert [2]		0,005
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	110	97
Odds Ratio		0,37

Studie	Ergebnisse für TDI Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
95% Konfidenzintervall	(0,20; 0,68)	
p-Wert	0,001	
TDI Responder – Definition 2		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [4], n (%)	46 (40)	23 (23)
Absolute Risikoreduktion (%)	-16,88	
95% Konfidenzintervall	(-29,19; -4,57)	
Relatives Risiko	0,58	
95% Konfidenzintervall	(0,38; 0,89)	
p-Wert [2]	0,012	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	110	97
Odds Ratio	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 0,75)	
p-Wert	0,004	
52 Wochen		
TDI Responder – Definition 1		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	14 (47)	6 (22)
Absolute Risikoreduktion (%)	-24,44	
95% Konfidenzintervall	(-48,21; -0,68)	
Relatives Risiko	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 1,06)	
p-Wert [2]	0,094	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	30	27
Odds Ratio	0,32	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,15)	

Studie	Ergebnisse für TDI Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
p-Wert	0,079	
TDI Responder – Definition 2		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [4], n (%)	12 (40)	5 (19)
Absolute Risikoreduktion (%)	-21,48	
95% Konfidenzintervall	(-44,33; 1,37)	
Relatives Risiko	0,46	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,14)	
p-Wert [2]	0,091	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	30	27
Odds Ratio	0,36	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,38)	
p-Wert	0,133	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, BDI Focal Score und den Interaktionstermen für BDI Focal Score und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 (MCID des klassischen TDI)</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p> <p>[4] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 (neu validierter MCID des TDI-SAC)</p>	
Quelle: ⁽⁵⁴⁾ GSK, 2018, Tabellen 5.051, 5.052, 5.053, 5.054, 5.055, 5.056, 5.057, 5.058)		

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

TDI Responder Definition 1

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

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

TDI Responder Definition 2

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

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

TDI Responder Definition 1

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

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

TDI Responder Definition 2

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

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen

TDI Responder Definition 1

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 1) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR zugunsten von FF/UMEC/VI.

TDI Responder Definition 2

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 2) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR zugunsten von FF/UMEC/VI.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen***TDI Responder Definition 1***

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 1) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

TDI Responder Definition 2

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein höherer Anteil an TDI Respondern (Definition 2) für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

4.3.1.3.1.4 Endpunkt: E-RS Responder – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von E-RS Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116853 (FULFIL)	<p>Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) umfasst 11 Fragen. Diese werden von den Patienten anhand von 5 Antwortkategorien (Fragen 1 – 8) bzw. 6 Antwortkategorien (Fragen 9 – 11) täglich bewertet. Der E-RS-Gesamtscore entspricht dem Summenscore aller 11 Fragen und reicht von 0 – 40. Höhere Werte entsprechen einer größeren Symptombelastung.</p> <p>Als relevante Verbesserung wird eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens 3,35 Punkten festgesetzt. Zusätzlich zum E-RS Gesamtscore können die Subskalen zu den einzelnen Symptomkomplexen auch separat ausgewertet werden. Für diese Subscores sind folgende Responderkriterien validiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomkomplex Atemlosigkeit (Frage 7-11, Scorerange 0-17): Responsekriterium: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf (Frage 2-4, Scorerange 0-11): Responsekriterium: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome (Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12): Responsekriterium: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse des Endpunktes E-RS Responder erfolgte für die ITT-Population und EXT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

Für die Auswertung der E-RS Responder wurden die inversen Effektschätzer dargestellt. Ein Wert <1 bedeutet somit einen Behandlungsunterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI.

Studie CTT116855 (IMPACT)

Endpunkt wurde nicht erhoben.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für E-RS Gesamtscore Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für E-RS Gesamtscore Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	25 (22)	18 (18)
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,56	
95% Konfidenzintervall	(-14,35; 7,23)	
Relatives Risiko	0,84	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,44)	
p-Wert [2]	0,608	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	107	94
Responder [1], n (%)	25 (22)	18 (18)
Odds Ratio	0,70	

Studie	Ergebnisse für E-RS Gesamtscore Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,40)
	p-Wert	0,316
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	7 (23)	1 (4)
Absolute Risikoreduktion (%)	-19,63	
95% Konfidenzintervall	(-36,36; -2,90)	
Relatives Risiko	0,16	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,21)	
p-Wert [2]	0,054	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	30	26
Responder [1], n (%)	7 (23)	1 (4)
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>Um jeweils eine valide Berechnung durch das statistische Modell zu gewährleisten, wurden, wenn notwendig, einzelne Kovariablen aus dem Modell ausgeschlossen.</p> <p>[1] Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores $\geq 3,35$ Punkte im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 2.275, 2.276, 2.287, 2.288)		

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FIR nach 24 und 52 Wochen:***E-RS Gesamtscore***

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 und 52 Wochen ein höherer Anteil an E-RS Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für E-RS Subskalen Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für E-RS Subskalen Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
E-RS Subskala Atemlosigkeit		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	29 (25)	12 (12)
Absolute Risikoreduktion (%)	-13,19	
95% Konfidenzintervall	(-23,49; -2,90)	
Relatives Risiko	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,26; 0,89)	
p-Wert [2]	0,023	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	107	94
Responder [1], n (%)	29 (25)	12 (12)
Odds Ratio	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 0,84)	
p-Wert	0,016	
E-RS Subskala Husten und Auswurf		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	28 (25)	27 (28)
Absolute Risikoreduktion (%)	2,99	

Studie	Ergebnisse für E-RS Subskalen Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
95% Konfidenzintervall	(-8,87; 14,85)	
Relatives Risiko	1,12	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,77)	
p-Wert [2]	0,640	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	107	94
Responder [1], n (%)	28 (25)	27 (28)
Odds Ratio	1,07	
95% Konfidenzintervall	(0,57; 2,03)	
p-Wert	0,828	
E-RS Subskala Brustsymptome		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	27 (24)	20 (20)
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,28	
95% Konfidenzintervall	(-14,44; 7,89)	
Relatives Risiko	0,86	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,44)	
p-Wert [2]	0,621	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	107	94
Responder [1], n (%)	27 (24)	20 (20)
Odds Ratio	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,39; 1,55)	
p-Wert	0,476	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
E-RS Subskala Atemlosigkeit		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI– Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	11 (37)	2 (7)

Studie	Ergebnisse für E-RS Subskalen Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Absolute Risikoreduktion (%)	-29,26	
95% Konfidenzintervall	(-49,13; -9,39)	
Relatives Risiko	0,20	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,83)	
p-Wert [2]	0,011	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	30	26
Responder [1], n (%)	11 (37)	2 (7)
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
E-RS Subskala Husten und Auswurf		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	6 (20)	3 (11)
Absolute Risikoreduktion (%)	-8,89	
95% Konfidenzintervall	(-27,47; 9,70)	
Relatives Risiko	0,56	
95% Konfidenzintervall	(0,15; 2,01)	
p-Wert [2]	0,476	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
n [3]	30	26
Responder [1], n (%)	6 (20)	3 (11)
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
E-RS Subskala Brustsymptome		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	6 (20)	3 (11)
Absolute Risikoreduktion (%)	-8,89	
95% Konfidenzintervall	(-27,47; 9,70)	

Studie	Ergebnisse für E-RS Subskalen Responder		
CTT116853 (FULFIL)		FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	Relatives Risiko	0,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 2,01)	
	p-Wert [2]	0,476	
	Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI- Odds Ratio		
	n [3]	30	26
	Responder [1], n (%)	6 (20)	3 (11)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] E-RS Subskala Atemlosigkeit: Pat. mit einer Reduktion $\geq 1,85$ E-RS Subskala Husten und Auswurf: Pat. mit einer Reduktion $\geq 1,15$ E-RS Subskala Brustsymptome: Pat. mit einer Reduktion $\geq 1,05$ im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
	NBB=nicht berechenbar		
	Quelle: (⁵⁴ GSK, 2018, Tabellen 5.125, 5.126, 5.127, 5.128, 5.129, 5.130, 5.131, 5.132, 5.133, 5.134, 5.135, 5.136)		

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FIR nach 24 und 52 Wochen:

E-RS Subskala Atemlosigkeit

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 und 52 Wochen ein höherer Anteil an E-RS Respondern in der Subskala Atemlosigkeit für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 24 und 52 Wochen einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR zugunsten von FF/UMEC/VI.

E-RS Subskala Husten und Auswurf

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 Wochen ein geringerer Anteil an E-RS Respondern in der Subskala Husten und Auswurf für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 52 Wochen ein höherer Anteil an E-RS Respondern in der Subskala Husten und Auswurf für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 24 und 52 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

E-RS Subskala Brustsymptome

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 und 52 Wochen ein höherer Anteil an E-RS Respondern in der Subskala Brustsymptome für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 24 und 52 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

Der Endpunkt E-RS wurde nur für die Studie CTT116853 (FULFIL) erhoben, daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

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

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von PGR

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	In der Studie wurde das PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) als Wirksamkeitsendpunkt zu Woche 4, 16, 28, 40 und 52, also bei allen Visiten nach der Randomisierung, vor Durchführung der Spirometrie erhoben. Die Baseline-Erhebung wurde zu V2 (bei Randomisierung) durchgeführt. Das PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) stellt den subjektiven Eindruck des Patienten zur Verbesserung oder Verschlechterung seines Gesundheitszustands im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn dar. Die Änderungen werden auf einer 7-Punkte-Skala von eins (sehr viel besser) über vier (unverändert) bis sieben (sehr viel schlechter) dokumentiert.
CTT116853 (FULFIL)	In der Studie wurde das PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) als Wirksamkeitsendpunkt zu Woche 2, 4, 12, 24, 36 und 52, also bei allen Visiten nach der Randomisierung. Die Baseline-Erhebung wurde zu V2 (bei Randomisierung) durchgeführt. Das PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) stellt den subjektiven Eindruck des Patienten zur Verbesserung oder Verschlechterung seines Gesundheitszustands im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn dar. Die Änderungen werden auf einer 7-Punkte-Skala von eins (sehr viel besser) über vier (unverändert) bis sieben (sehr viel schlechter) dokumentiert.

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) erfolgte die Analyse des Endpunktes PGR für die ITT-LAMA+LABA-Population und berücksichtigte insgesamt 716 von 934 Patienten (76,7%), damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%. Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) erfolgte die Analyse des Endpunktes PGR für die ITT-LAMA+LABA-Population und EXT-LAMA+LABA-Population. Hierbei wurden 185 von 212 Patienten (87,3%) bzw. 37 von maximal 57 Patienten (64,9%) berücksichtigt. Damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%.

Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK darüber hinaus keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Für die Auswertung des PGR bedeutet ein Wert <1 für das errechnete Odds Ratio einen Behandlungsunterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für PGR – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Baseline			
n	384	342	193
Mild, n (%)	43 (11)	30 (9)	19 (10)
Moderat, n (%)	216 (56)	205 (60)	114 (59)
Schwer, n (%)	110 (29)	102 (30)	56 (29)
Sehr schwer, n (%)	15 (4)	5 (1)	4 (2)
Woche 52			
n [1]	325	251	140
Sehr viel besser, n (%)	24 (7)	20 (8)	10 (7)
Besser, n (%)	67 (21)	44 (18)	25 (18)
Etwas besser, n (%)	84 (26)	77 (31)	46 (33)
Keine Änderung, n (%)	102 (31)	69 (27)	43 (31)
Etwas schlechter, n (%)	36 (11)	27 (11)	11 (8)
Schlechter, n (%)	10 (3)	13 (5)	4 (3)
Sehr viel schlechter, n (%)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI			
Odds Ratio	-	0,95	1,05
95% Konfidenzintervall	-	(0,71; 1,27)	(0,74; 1,50)
p-Wert	-	0,720	0,790
statistische Methodik	Odds Ratio: Ordinale logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening und geographische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell		
Quellen: ⁽⁵³⁾ GSK, 2018, Tabelle 5.088 ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabelle 2.122			

Tabelle 4-61: Ergebnisse für PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für PGR	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Baseline		
n	110	97
Mild, n (%)	14 (13)	12 (12)
Moderat, n (%)	70 (64)	58 (60)
Schwer, n (%)	24 (22)	25 (26)
Sehr schwer, n (%)	2 (2)	2 (2)
Woche 24		
n [1]	101	84
Sehr viel besser, n (%)	10 (10)	3 (4)
Besser, n (%)	25 (25)	14 (17)
Etwas besser, n (%)	38 (38)	28 (33)
Keine Änderung, n (%)	22 (22)	29 (35)
Etwas schlechter, n (%)	5 (5)	6 (7)
Schlechter, n (%)	1 (<1)	4 (5)
Sehr viel schlechter, n (%)	0	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
Odds Ratio	0,42	
95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,72)	
p-Wert	0,002	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Baseline		
n	30	27
Mild, n (%)	3 (10)	3 (11)
Moderat, n (%)	18 (60)	17 (63)
Schwer, n (%)	8 (27)	6 (22)
Sehr schwer, n (%)	1 (3)	1 (4)
Woche 52		

Studie	Ergebnisse für PGR		
CTT116853 (FULFIL)		FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	n [1]	22	15
	Sehr viel besser, n (%)	3 (14)	0
	Besser, n (%)	4 (18)	1 (7)
	Etwas besser, n (%)	6 (27)	6 (40)
	Keine Änderung, n (%)	7 (32)	4 (27)
	Etwas schlechter, n (%)	2 (9)	3 (20)
	Schlechter, n (%)	0	1 (7)
	Sehr viel schlechter, n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI		
	Odds Ratio	0,34	
95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,17)		
p-Wert	0,087		
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening und geographische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell		
Quellen: ⁵⁴ GSK, 2018, Tabellen 5.064, 5.065; ⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 2.173, 2.174)			

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI:

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

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

CTT116855 (IMPACT) Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI:

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

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

CTT116853 (FULFIL) Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24:

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 Wochen eine numerisch größere Verbesserung des PGR unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR zugunsten FF/UMEC/VI.

CTT116853 (FULFIL) Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52:

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 52 Wochen eine numerisch größere Verbesserung des PGR unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: SGRQ-C Responder – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von SGRQ-C Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire for COPD (SGRQ-C) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten, ausgefüllt. Der SGRQ-C wurde zu Baseline sowie in den Wochen 4, 28 und 52 jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ-C erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ-C wurde in einer Responderanalyse für V7 (Woche 52) im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ-C Gesamtscore von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten (auch solche mit fehlenden Werten) wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Der St. George's Respiratory Questionnaire for COPD (SGRQ-C) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Neben dem Gesamtscore können Scores in den Bereichen Symptome, Aktivität und Belastung berechnet werden.</p> <p>Der Fragebogen wurde durch den Patienten selbstständig online im eDiary ausgefüllt. Der SGRQ-C wurde zu Baseline sowie in den Wochen 4 und 24 (und 52 für EXT-Population) jeweils vor der Spirometrie-Messung angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ-C erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der SGRQ-C wurde in einer Responderanalyse für Woche 24 (52 für EXT-Population) im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Alle Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden in die Responderanalyse einbezogen. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ-C Gesamtscore von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten für die mindestens ein Baselinewert vorlag wurden als Nicht-Responder eingestuft.</p>

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-C Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population -ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Für die Auswertung der SGRQ-C Responder wurden die inversen Effektschätzer dargestellt. Ein Wert <1 bedeutet somit einen Behandlungsunterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für SGRQ-C Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für SGRQ-C Responder – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Responder [1], n (%)	142 (37)	100 (29)	56 (29)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-7,85	-7,93
95% Konfidenzintervall	-	(-14,59; -1,11)	(-15,86; 0,00)
Relatives Risiko	-	0,78	0,78
95% Konfidenzintervall	-	(0,64; 0,97)	(0,61; 1,01)
p-Wert [2]	-	0,028	0,064
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [3]	388	346	193
Odds Ratio	-	0,69	0,68
95% Konfidenzintervall	-	(0,50; 0,95)	(0,47; 0,99)
p-Wert	-	0,021	0,047
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-C Gesamtscores ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 2.133, 2.140)			

Tabelle 4-65: Ergebnisse für SGRQ-C Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für SGRQ-C Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	46 (40)	37 (38)
Absolute Risikoreduktion (%)	-2,60	
95% Konfidenzintervall	(-15,76; 10,57)	
Relatives Risiko	0,94	
95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,31)	
p-Wert [2]	0,778	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio		
n [3]	111	97
Odds Ratio	0,82	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 1,50)	
p-Wert	0,516	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	11 (37)	7 (26)
Absolute Risikoreduktion (%)	-10,74	
95% Konfidenzintervall	(-34,63; 13,15)	
Relatives Risiko	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,56)	
p-Wert [2]	0,410	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio		
n [3]	30	27
Odds Ratio	0,73	
95% Konfidenzintervall	(0,15; 3,53)	
p-Wert	0,689	

Studie	Ergebnisse für SGRQ-C Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-C Gesamtscores ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 2.193, 2.194, 2.205, 2.206)		

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI:

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

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI:

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

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen:

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 Wochen ein höherer Anteil an SGRQ-C Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen:

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 52 Wochen ein höherer Anteil an SGRQ-C Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

4.3.1.3.1.7 Endpunkt: CAT Responder – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von CAT Responder

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein vom Patienten ausgefülltes Instrument zur Messung des allgemeinen COPD-bezogenen Gesundheitszustands. Das Instrument besteht aus acht Items, von denen jedes als eine semantische Skala mit 6 Punkten dargestellt wird. Der CAT Score wird berechnet, indem die vorhandenen Scores der acht Items aufsummiert werden. Fehlende Werte auf einem Item werden mit dem Durchschnittswert der Items ohne fehlende Werte ersetzt.</p> <p>Der COPD-bezogene Gesundheitszustand wurde mit dem CAT beim Screening, der Randomisierung, sowie in den Wochen 4, 28 und 52 jeweils vor der Spirometrie-Messung erhoben.</p> <p>CAT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem CAT Score von 2 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten (auch solche bei denen keine Werte vorlagen) wurden als Nicht-Responder eingestuft</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein vom Patienten ausgefülltes Instrument zur Messung des allgemeinen COPD-bezogenen Gesundheitszustands. Das Instrument besteht aus acht Items, von denen jedes als eine semantische Skala mit 6 Punkten dargestellt wird. Der CAT Score wird berechnet, indem die vorhandenen Scores der acht Items aufsummiert werden. Fehlende Werte auf einem Item werden mit dem Durchschnittswert der Items ohne fehlende Werte ersetzt.</p> <p>Der COPD-bezogene Gesundheitszustand wurde mit dem CAT beim Screening, der Randomisierung, sowie in den Wochen 4, 24 und 52 jeweils vor der Spirometrie-Messung erhoben.</p> <p>CAT wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem CAT Score von 2 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert. Alle anderen Patienten (auch solche bei denen keine Werte vorlagen) wurden als Nicht-Responder eingestuft</p>

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CAT Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT -Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Für die Auswertung der CAT Responder wurden die inversen Effektschätzer dargestellt. Ein Wert <1 bedeutet somit einen Behandlungsunterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko			
Responder [1], n (%)	158 (41)	127 (36)	70 (36)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-4,23	-4,90
95% Konfidenzintervall	-	(-11,25; 2,79)	(-13,20; 3,39)
Relatives Risiko	-	0,90	0,88
95% Konfidenzintervall	-	(0,75; 1,08)	(0,70; 1,10)
p-Wert [2]	-	0,256	0,281
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio			
n [3]	384	343	193
Odds Ratio	-	0,81	0,76
95% Konfidenzintervall	-	(0,60; 1,10)	(0,52; 1,09)
p-Wert	-	0,176	0,134
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Patienten mit einer Reduktion des CAT Gesamtscores ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 2.151, 2.158)			

Tabelle 4-69: Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für CAT Responder	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	50 (44)	41 (42)
Absolute Risikoreduktion (%)	-2,02	
95% Konfidenzintervall	(-15,38; 11,33)	
Relatives Risiko	0,95	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,30)	
p-Wert [2]	0,782	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio		
n [3]	110	97
Odds Ratio	0,83	
95% Konfidenzintervall	(0,46; 1,47)	
p-Wert	0,513	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [1], n (%)	11 (37)	6 (22)
Absolute Risikoreduktion (%)	-14,44	
95% Konfidenzintervall	(-37,75; 8,86)	
Relatives Risiko	0,61	
95% Konfidenzintervall	(0,26; 1,42)	
p-Wert [2]	0,262	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio		
n [3]	30	27
Odds Ratio	0,52	
95% Konfidenzintervall	(0,13; 2,08)	
p-Wert	0,349	

Studie	Ergebnisse für CAT Responder
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>Um eine valide Berechnung durch das statistische Model zu gewährleisten, wurde für die ITT-LAMA+LABA die Kovariable „geographische Region“ aus dem Model genommen</p> <p>[1] Patienten mit einer Reduktion des CAT Gesamtscores ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 2.225, 2.226, 2.237, 2.238)	

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

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

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

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

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 und 52 Wochen ein höherer Anteil an CAT Respondern für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt sowohl nach 24, als auch nach 52 Wochen, keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI.

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

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

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

4.3.1.3.1.8 Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Der EQ-5D-5L ist ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um ein fünfstufiges, fünfdimensionales, standardisiertes Fragebogeninstrument.</p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D Visual Analog Scale (VAS) erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.</p> <p>Der EQ-5D VAS Fragebogen wurde zu V2 (Randomisierung) sowie in Wochen 28 (V5) und 52 (V7) erhoben.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Der EQ-5D-5L ist ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um ein fünfstufiges, fünfdimensionales, standardisiertes Fragebogeninstrument.</p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D Visual Analog Scale (VAS) erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.</p> <p>Der EQ-5D VAS Fragebogen wurde zu V2 (Randomisierung) sowie in Wochen 12 (V5) und 52 (V8) erhoben.</p>

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) erfolgte die Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS für die ITT-LAMA+LABA-Population und berücksichtigte insgesamt 771 von 934 Patienten (82,5%), damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%. Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) erfolgte die Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS für die ITT-LAMA+LABA-Population und EXT-LAMA+LABA-Population. Hierbei wurden 193 von 212 Patienten (91,0%) bzw. 54 von maximal 57 Patienten (94,7%) berücksichtigt. Damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%.

Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK darüber hinaus keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Baseline			
n [1]	385	344	193
Mittelwert	65,2	63,2	62,0
SD	16,71	16,91	18,00
Median	69,0	62,0	61,0
Min/Max	15/100	0/100	4/100
Woche 52			
n [1]	322	248	139
Mittelwert	67,9	66,4	66,1
SD	16,19	15,71	16,22
Median	70,0	66,0	69,0
Min/Max	30/100	30/99	30/100
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Woche 52			
n [2]	347	267	157
LS-Mittelwert (SE)	66,9 (0,78)	66,7 (0,89)	66,9 (1,18)
Differenz (SE) [3]	-	0,2 (1,18)	0,0 (1,42)
95% Konfidenzintervall	-	(-2,1; 2,5)	(-2,7; 2,8)
p-Wert	-	0,875	0,982
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte		
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min/Max=Minimum/Maximum Quellen: ⁽⁵³⁾ GSK, 2018, Tabelle 5.122 ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabelle 2.166			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Baseline		
n [1]	110	97
Mittelwert	62,8	62,4
SD	18,54	17,03
Median	61,0	60,0
Min/Max	16/100	30/100
Woche 12		
n [1]	109	92
Mittelwert	68,1	63,8
SD	18,33	17,07
Median	71,0	67,0
Min/Max	13/100	30/99
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Woche 12		
n [2]	103	90
LS-Mittelwert Veränderung (SE)	6,0 (2,32)	2,0 (2,25)
Differenz (SE) [3]	3,9 (2,09)	
95% Konfidenzintervall	(-0,2; 8,1)	
p-Wert	0,061	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Baseline		
n [1]	30	27
Mittelwert	63,5	60,3
SD	15,00	15,99
Median	61,0	61,0
Min/Max	32/93	31/90
Woche 52		
n [1]	22	15

Studie	Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS		
	Mittelwert	63,7	62,1
	SD	21,92	21,01
	Median	69,5	66,0
	Min/Max	2/97	19/92
	Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Woche 52		
	n [2]	30	24
	LS-Mittelwert Veränderung (SE)	0,1 (4,09)	3,4 (4,92)
	Differenz (SE) [3]	-3,3 (6,42)	
	95% Konfidenzintervall	(-16,3; 9,8)	
	p-Wert	0,615	
statistische Methodik	<p>Für Woche 12: ANCOVA mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und Baselinewert</p> <p>Für Woche 52: MMRM mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im Modell</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p>		
<p>SD=Standard Deviation (Standardabweichung), SE=Standard Error (Standardfehler), Min/Max=Minimum/Maximum</p> <p>Quellen: ⁵⁴GSK, 2018, Tabellen 5.101, 5.102;⁶¹GSK, 2018, Tabellen 2.253, 2.254)</p>			

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

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

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

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

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein geringer Vorteil für den Gesundheitszustand EQ-5D VAS unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR zugunsten FF/UMEC/VI vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 24 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein geringer Vorteil für den Gesundheitszustand EQ-5D VAS unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR zugunsten BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT**4.3.1.3.1.9.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird von IQWiG und G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft und ist deshalb in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn (V1) bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn (V1) bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	293 (75,3)	231 (66,2)	140 (71,4)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,56	1,22
95% Konfidenzintervall	-	(1,13; 2,15)	(0,83; 1,80)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	9,13	3,89
95% Konfidenzintervall	-	(2,58; 15,69)	(-3,75; 11,53)
Relatives Risiko	-	1,14	1,05
95% Konfidenzintervall	-	(1,04; 1,25)	(0,95; 1,17)
p-Wert	-	0,007	0,319
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.007, 3.013			

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	54 (47,4)	39 (39,8)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	1,36	
95% Konfidenzintervall	(0,79; 2,35)	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
	Absolute Risikoreduktion (%)	7,57
	95% Konfidenzintervall	(-5,77; 20,91)
	Relatives Risiko	1,19
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,62)
	p-Wert	0,331
52 Wochen		
	Population EXT-LAMA+LABA	
	N	30 27
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	16 (53,3) 15 (55,6)
	Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52	
	Odds Ratio	0,91
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 2,60)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-2,22
	95% Konfidenzintervall	(-28,11; 23,66)
	Relatives Risiko	0,96
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 1,54)
	p-Wert	>0,999
	statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabelle 3.013, 3.014, 3.035, 3.036, 3.037, 3.038)		

Es erfolgt keine zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, den das IQWiG und der G-BA als nicht patientenrelevant einstuft, da der Endpunkt in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt wird.

Ebenfalls ergänzend wurde eine Übersicht aller unerwünschten Ereignisse, geordnet nach MedDRA System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), für CTT116855 (IMPACT) (⁵³GSK, 2018, Tabelle 6.088) und für CTT116853 (FULFIL) (⁵⁴GSK, 2018, Tabellen 6.37, 6.38) erstellt

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

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

Die hier untersuchten Studiendaten sind aufgrund der eingeschlossenen Population, Fallzahl, Art der Intervention, Studiendauer und Wahl der Endpunkte für das zu bewertende Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ. Die Studienergebnisse sind demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, jedoch nur eingeschränkt relevant, da der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, den das IQWiG und der G-BA als nicht patientenrelevant einstuft, in diesem Dossier nur ergänzend dargestellt wird.

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

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Als SUE (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten, die eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder einer kongenitalen Anomalie führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als SUE (nicht tödlich) gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von SUE (nicht tödlich) erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn/Randomisierung bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den SUE (nicht tödlich) mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>SUE (nicht tödlich) die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der SUE (nicht tödlich) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Als SUE (nicht tödlich) wurden Ereignisse dokumentiert, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder einer kongenitalen Anomalie führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von SUE erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn (V1) bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den SUE mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>SUE die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der SUE Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	83 (21,3)	65 (18,6)	48 (24,5)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,19	0,84
95% Konfidenzintervall	-	0,82; 1,70)	(0,56; 1,26)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	2,71	-3,15
95% Konfidenzintervall	-	(-3,05; 8,48)	(-10,42; 4,11)
Relatives Risiko	-	1,15	0,87
95% Konfidenzintervall	-	(0,86; 1,53)	(0,64; 1,19)
p-Wert	-	0,407	0,402
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.033, 3.039)			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	8 (7,0)	7 (7,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,34; 2,81)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,13	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	95% Konfidenzintervall	(-7,05; 6,80)
	Relatives Risiko	0,98
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 2,61)
	p-Wert	>0,999
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (10,0)	4 (14,8)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,64	
95% Konfidenzintervall	(0,13; 3,15)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-4,81	
95% Konfidenzintervall	(-21,98; 12,35)	
Relatives Risiko	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 2,75)	
p-Wert	0,697	
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabelle 3.013, 3.014, 3.035, 3.036, 3.037, 3.038)		

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

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

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor.

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein minimal geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Die Auswertung und die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) ohne Exazerbationen unterschied sich von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (nicht tödlich) die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Die Auswertung und die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) ohne Exazerbationen unterschied sich von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis ITT-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	59 (15,2)	51 (14,6)	34 (17,3)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,04	0,85
95% Konfidenzintervall	-	(0,70; 1,57)	(0,54; 1,35)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	0,55	-2,18
95% Konfidenzintervall	-	(-4,59; 5,70)	(-8,57; 4,21)
Relatives Risiko	-	1,04	0,87
95% Konfidenzintervall	-	(0,73; 1,47)	(0,59; 1,29)
p-Wert	-	0,837	0,549
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.059, 3.065)			

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	6 (5,3)	5 (5,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Odds Ratio	1,03	
95% Konfidenzintervall	(0,31; 3,50)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,16	
95% Konfidenzintervall	(-5,82; 6,14)	
Relatives Risiko	1,03	
95% Konfidenzintervall	(0,32; 3,28)	
p-Wert	>0,999	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (10,0)	3 (11,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,89	
95% Konfidenzintervall	(0,16; 4,83)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,11	
95% Konfidenzintervall	(-17,10; 14,88)	
Relatives Risiko	0,90	
95% Konfidenzintervall	(0,20; 4,09)	
p-Wert	>0,999	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabelle 3.013, 3.014, 3.035, 3.036, 3.037, 3.038)		

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) ohne Exazerbationen während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

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

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 Wochen ein minimal höherer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) ohne Exazerbationen während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 24 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 52 Wochen ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) ohne Exazerbationen während der Behandlung mit Studienmedikation für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

4.3.1.3.1.9.4 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation oder zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft beendet haben, konnten in der Studie verbleiben.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation oder zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft beendet haben, konnten in der Studie verbleiben.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	31 (8,0)	26 (7,4)	17 (8,7)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,08	0,91
95% Konfidenzintervall	-	(0,63; 1,85)	(0,49; 1,69)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	0,52	-0,70
95% Konfidenzintervall	-	(-3,33; 4,37)	(-5,48; 4,07)
Relatives Risiko	-	1,07	0,92
95% Konfidenzintervall	-	(0,65; 1,77)	(0,52; 1,62)
p-Wert	-	0,890	0,752
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.046, 3.052)			

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	5 (4,4)	4 (4,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	1,08	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 4,13)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,30	

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		
CTT116853 (FULFIL)		FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	95% Konfidenzintervall	(-5,12; 5,73)	
	Relatives Risiko	1,07	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 3,89)	
	p-Wert	>0,999	
52 Wochen			
Population EXT-LAMA+LABA			
N	30	27	
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (6,7)	2 (7,4)	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	0,89		
95% Konfidenzintervall	(0,12; 6,82)		
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,74		
95% Konfidenzintervall	(-14,05; 12,57)		
Relatives Risiko	0,90		
95% Konfidenzintervall	(0,14; 5,96)		
p-Wert	>0,999		
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁶¹ GSK, 2018, Tabelle 3.013, 3.014, 3.035, 3.036, 3.037, 3.038)			

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein geringerer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor.

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 24 Wochen ein minimal höherer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 24 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 52 Wochen ein geringerer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

4.3.1.3.1.9.5 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	Die Definition von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen unterschied sich von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden. Die Auswertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.
CTT116853 (FULFIL)	Die Definition von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen unterschied sich von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4) nur darin, dass Ereignisse mit dem MedDRA Preferred Term „Chronic obstructive pulmonary disease“ für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt wurden. Die Auswertung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	28 (7,2)	19 (5,4)	12 (6,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,35	1,19
95% Konfidenzintervall	-	(0,74; 2,46)	(0,59; 2,39)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	1,75	1,08
95% Konfidenzintervall	-	(-1,75; 5,26)	(-3,15; 5,30)
Relatives Risiko	-	1,32	1,18
95% Konfidenzintervall	-	(0,75; 2,32)	(0,61; 2,26)
p-Wert	-	0,367	0,730
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.072, 3.078)			

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	5 (4,4)	4 (4,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	1,08	

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen		
CTT116853 (FULFIL)		FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 4,13)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,30	
	95% Konfidenzintervall	(-5,12; 5,73)	
	Relatives Risiko	1,07	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 3,89)	
	p-Wert	>0,999	
52 Wochen			
Population EXT-LAMA+LABA			
N	30	27	
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (6,7)	2 (7,4)	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	0,89		
95% Konfidenzintervall	(0,12; 6,82)		
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,74		
95% Konfidenzintervall	(-14,05; 12,57)		
Relatives Risiko	0,90		
95% Konfidenzintervall	(0,14; 5,96)		
p-Wert	>0,999		
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁶¹ GSK, 2018, Tabelle 3.013, 3.014, 3.035, 3.036, 3.037, 3.038)			

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI vor.

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

CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

In der Studie CTT116855 (IMPACT) liegt ein höherer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI vor.

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

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt ein minimal höherer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt nach 24 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 52 Wochen

In der Studie CTT116853 (FULFIL) liegt nach 52 Wochen ein geringerer Anteil an Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor.

Die Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

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

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

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

4.3.1.3.1.9.6 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
CTT116855 (IMPACT)	<p>Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert: Adrenale Suppression, Anticholinerges Syndrom, Asthma/Bronchospasmus, Kardiovaskuläre Ereignisse, Okuläre Effekte, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Hypersensitivität, Lokale Steroideffekte, Pneumonien, Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie), Tremor sowie Harnretentionen.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>
CTT116853 (FULFIL)	<p>Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert: Adrenale Suppression, Anticholinerges Syndrom, Asthma/Bronchospasmus, Kardiovaskuläre Ereignisse, Okuläre Effekte, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Hypersensitivität, Lokale Steroideffekte, Pneumonien, Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie), Tremor sowie Harnretentionen.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn/Randomisierung bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p> <p>Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse die beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, werden als „während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten“ bewertet.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population war definiert als Population aller randomisierten Patienten, ausgenommen derer die fälschlicherweise randomisiert wurden, verbunden mit der Einschränkung, dass diese Patienten auch keine Studienmedikation eingenommen haben.</p>

Eine vollständige Liste auf Basis der MedDRA Kodierung für unerwünschte Ereignisse (Preferred Terms), die für die Zuordnung zu den verschiedenen Gruppen und Untergruppen von

unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse verwendet wurde, findet sich am Ende der Zusatzanalysen beider Studien (und ⁵⁴GSK, 2018; ⁶⁰GSK, 2018).

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CTT116855 (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CTT116853 (FULFIL)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) handelte es sich um doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-LAMA+LABA bzw. EXT-LAMA+LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf der Ebene der „Gruppen“ der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Definition siehe Abschnitt 11.5.4.2. (⁹GSK, 2017) bzw. Abschnitt 10.5.3. (³⁶GSK, 2016) die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind dargestellt.

Detaillierte Auswertungen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf der Ebene der „Subgruppen“ und „Sub-SMQ“ finden sich zusätzlich in den Ergebnistabellen 3.087 und 3.100 für die Studie CTT116855 (IMPACT) (⁶⁰GSK, 2018), sowie in den Tabellen 3.061 und 3.083 (24 Wochen) und 3.062 und 3.084 (52 Wochen) für die Studie CTT116853 (FULFIL) (⁶¹GSK, 2018).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adrenale Suppression – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0	0
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adrenale Suppression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adrenale Suppression	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086)		

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Anticholinerges Syndrom – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	14 (3,6)	9 (2,6)	5 (2,6)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,41	1,43
95% Konfidenzintervall	-	(0,60; 3,30)	(0,51; 4,02)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	1,02	1,05
95% Konfidenzintervall	-	(-1,47; 3,51)	(-1,83; 3,93)
Relatives Risiko	-	1,40	1,41
95% Konfidenzintervall	-	(0,61; 3,18)	(0,52; 3,86)
p-Wert*	-	0,526	0,625
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anticholinerges Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Anticholinerges Syndrom	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	4 (3,5)	3 (3,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	1,15	
95% Konfidenzintervall	(0,25; 5,28)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,45	
95% Konfidenzintervall	(-4,35; 5,25)	
Relatives Risiko	1,15	
95% Konfidenzintervall	(0,26; 5,00)	
p-Wert*	>0,999	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (10,0)	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	10,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,74; 20,74)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086		

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/ Bronchospasmus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Asthma/ Bronchospasmus – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,3)	3 (0,9)	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	0,30	NBB
95% Konfidenzintervall	-	(0,01; 3,73)	NBB
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-0,60	0,26
95% Konfidenzintervall	-	(-1,69; 0,49)	(-0,25; 0,76)
Relatives Risiko	-	0,30	NBB
95% Konfidenzintervall	-	(0,03; 2,86)	NBB
p-Wert*	-	0,349	NBB
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
NBB=nicht berechenbar Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Asthma/ Bronchospasmus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Asthma/ Bronchospasmus	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086		

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kardiovaskuläre Ereignisse – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	38 (9,8)	34 (9,7)	22 (11,2)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,00	0,86
95% Konfidenzintervall	-	(0,62; 1,63)	(0,49; 1,49)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kardiovaskuläre Ereignisse – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Absolute Risikoreduktion (%)	-	0,03	-1,46
95% Konfidenzintervall	-	(-4,26%, 4,31%)	(-6,77; 3,86)
Relatives Risiko	-	1,00	0,87
95% Konfidenzintervall	-	(0,65; 1,56)	(0,53; 1,43)
p-Wert*	-	>0,999	0,568
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kardiovaskuläre Ereignisse	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (7,9)	7 (7,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	1,11	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 3,11)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,75	
95% Konfidenzintervall	(-6,35; 7,86)	
Relatives Risiko	1,11	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 2,86)	
p-Wert*	>0,999	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kardiovaskuläre Ereignisse	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	6 (20,0)	3 (11,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	2,00	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 8,94)	
Absolute Risikoreduktion (%)	8,89	
95% Konfidenzintervall	(-9,70; 27,47)	
Relatives Risiko	1,80	
95% Konfidenzintervall	(0,50; 6,50)	
p-Wert*	0,476	
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086)		

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Okuläre Effekte – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	4 (1,0)	4 (1,1)	2 (1,0)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	0,90	1,01
95% Konfidenzintervall	-	(0,17; 4,85)	(0,14; 11,23)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-0,12	0,01
95% Konfidenzintervall	-	(-1,62; 1,38)	(-1,72; 1,74)
Relatives Risiko	-	0,90	1,01
95% Konfidenzintervall	-	(0,23; 3,56)	(0,19; 5,45)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Okuläre Effekte – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
p-Wert*	-	>0,999	>0,999
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100			

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Okuläre Effekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Okuläre Effekte	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086		

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	10 (2,6)	4 (1,1)	6 (3,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	2,28	0,84
95% Konfidenzintervall	-	(0,65; 10,02)	(0,30; 2,33)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	1,42	-0,49
95% Konfidenzintervall	-	(-0,50; 3,35)	(-3,37; 2,39)
Relatives Risiko	-	2,24	0,84
95% Konfidenzintervall	-	(0,71; 7,09)	(0,31; 2,28)
p-Wert*	-	0,184	0,790
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse	1 (0,9)	0

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio		NBB
95% Konfidenzintervall		NBB
Absolute Risikoreduktion (%)		0,88
95% Konfidenzintervall		(-0,83; 2,59)
Relatives Risiko		NBB
95% Konfidenzintervall		NBB
p-Wert*		NBB
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
NBB=nicht berechenbar Quelle: (6)GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086)		

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Auswirkungen auf den Kaliumspiegel – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT- LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,5)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	0,45	0,50

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Auswirkungen auf den Kaliumspiegel – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
95% Konfidenzintervall	-	(0,01; 8,63)	(0,01; 39,65)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-0,32	-0,25
95% Konfidenzintervall	-	(-1,25; 0,62)	(-1,37; 0,86)
Relatives Risiko	-	0,45	0,50
95% Konfidenzintervall	-	(0,04; 4,93)	(0,03; 8,01)
p-Wert*	-	0,605	>0,999
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Auswirkungen auf den Kaliumspiegel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086)		

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Obstruktion – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	0,90	NBB
95% Konfidenzintervall	-	(0,01; 70,60)	NBB
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-0,03	0,26
95% Konfidenzintervall	-	(-0,78; 0,72)	(-0,25; 0,76)
Relatives Risiko	-	0,90	NBB
95% Konfidenzintervall	-	(0,06; 14,29)	NBB
p-Wert*	-	>0,999	NBB
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
NBB=nicht berechenbar Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gastrointestinale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Obstruktion	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse	0	0

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gastrointestinale Obstruktion	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)		
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086		

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus – 52 Wochen		
CTT116853 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	15 (3,9)	8 (2,3)	8 (4,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,71	0,94
95% Konfidenzintervall	-	(0,72; 4,08)	(0,39; 2,26)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	1,56	-0,23
95% Konfidenzintervall	-	(-0,91; 4,04)	(-3,59; 3,14)
Relatives Risiko	-	1,68	0,94
95% Konfidenzintervall	-	(0,72; 3,92)	(0,41; 2,19)
p-Wert*	-	0,290	>0,999
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100			

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (1,0)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,02	
95% Konfidenzintervall	(-3,01; 0,97)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (3,7)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,70	
95% Konfidenzintervall	(-10,83; 3,42)	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	Relatives Risiko	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert*	NBB
	statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086		

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse -
Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855
(IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypersensitivität – 52 Wochen			
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	
Population ITT- LAMA+LABA				
	N	389	349	196
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	22 (5,7)	10 (2,9)	12 (6,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52				
	Odds Ratio	-	2,03	0,92
	95% Konfidenzintervall	-	(0,95; 4,35)	(0,45; 1,90)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-	2,79	-0,47
	95% Konfidenzintervall	-	(-0,10; 5,68)	(-4,53; 3,60)
	Relatives Risiko	-	1,97	0,92
	95% Konfidenzintervall	-	(0,95; 4,11)	(0,47; 1,83)
	p-Wert*	-	0,071	0,852
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100				

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypersensitivität	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086)		

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	37 (9,5)	27 (7,7)	12 (6,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,25	1,61
95% Konfidenzintervall	-	(0,75; 2,11)	(0,82; 3,17)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Absolute Risikoreduktion (%)	-	1,78	3,39
95% Konfidenzintervall	-	(-2,27; 5,82)	(-1,06; 7,83)
Relatives Risiko	-	1,23	1,55
95% Konfidenzintervall	-	(0,76; 1,98)	(0,83; 2,91)
p-Wert*	-	0,433	0,206
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	4 (3,5)	3 (3,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	1,15	
95% Konfidenzintervall	(0,25; 5,28)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,45	
95% Konfidenzintervall	(-4,35; 5,25)	
Relatives Risiko	1,15	
95% Konfidenzintervall	(0,26; 5,00)	
p-Wert*	>0,999	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (3,3)	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	3,33	
95% Konfidenzintervall	(-3,09; 9,76)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086)		

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Pneumonie – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	33 (8,5)	23 (6,6)	11 (5,6)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	1,31	1,56
95% Konfidenzintervall	-	(0,76; 2,28)	(0,77; 3,16)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	1,89	2,87
95% Konfidenzintervall	-	(-1,91; 5,69)	(-1,38; 7,12)
Relatives Risiko	-	1,29	1,51

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Pneumonie – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
95% Konfidenzintervall	-	(0,77; 2,15)	(0,78; 2,93)
p-Wert*	-	0,404	0,247
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100			

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Pneumonie	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (1,0)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 24		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,02	
95% Konfidenzintervall	(-3,01; 0,97)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	2 (7,4)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Pneumonie	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Absolute Risikoreduktion (%)	-7,41	
95% Konfidenzintervall	(-17,29; 2,47)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar		
Quelle: (⁶¹ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086)		

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	15 (3,9)	17 (4,9)	8 (4,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	0,78	0,94
95% Konfidenzintervall	-	(0,39; 1,59)	(0,39; 2,26)
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-1,02	-0,23
95% Konfidenzintervall	-	(-3,98; 1,94)	(-3,59; 3,14)
Relatives Risiko	-	0,79	0,94
95% Konfidenzintervall	-	(0,40; 1,56)	(0,41; 2,19)
p-Wert*	-	0,588	>0,999
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (3,3)	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Absolute Risikoreduktion (%)	3,33	
95% Konfidenzintervall	(-3,09; 9,76)	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert*	NBB	
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
NBB=nicht berechenbar Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086		

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tremor – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	0,90	NBB
95% Konfidenzintervall	-	(0,01; 70,60)	NBB
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-0,03	0,26
95% Konfidenzintervall	-	(-0,78; 0,72)	(-0,25; 0,76)
Relatives Risiko	-	0,90	NBB
95% Konfidenzintervall	-	(0,06; 14,29)	NBB
p-Wert*	-	>0,999	NBB
statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
NBB=nicht berechenbar Quelle: (⁶⁰ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100)			

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tremor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tremor	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tremor	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085, 3.086		

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Harnretention – 52 Wochen		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (0,3)	0
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	-	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall	-	NBB	NBB
Absolute Risikoreduktion (%)	-	-0,29	NBB
95% Konfidenzintervall	-	(-0,85; 0,27)	NBB
Relatives Risiko	-	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall	-	NBB	NBB
p-Wert*	-	NBB	NBB
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test			
NBB=nicht berechenbar			
Quelle: ⁽⁶⁰⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.087, 3.100			

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Harnretention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Harnretention	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
24 Wochen		
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
52 Wochen		
Population EXT-LAMA+LABA		
N	30	27
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
statistische Methodik p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2018, Tabellen 3.061, 3.062, 3.083, 3.084, 3.085,3.086)		

Studie CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI höher als für UMEC/VI: Anticholinerges Syndrome, Asthma/Bronchospasmus, Okuläre Effekte, Gastrointestinale Obstruktion, Lokale Steroideffekte, Pneumonien und Tremor.

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI niedriger als für UMEC/VI: Kardiovaskuläre Ereignisse, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Hypersensitivität und Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie).

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind nicht aufgetreten: Adrenale Suppression und Harnretention.

Für alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

Studie CTT116855 (IMPACT): Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI höher als für FF/VI: Anticholinerges Syndrome, Kardiovaskuläre

Ereignisse, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus, Hypersensitivität, Lokale Steroideffekte und Pneumonien.

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI niedriger als für FF/VI: Asthma/Bronchospasmus, Okuläre Effekte, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie), Tremor und Harnretention.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind nicht aufgetreten: Adrenale Suppression.

Für alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI.

Studie CTT116853 (FULFIL): Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR nach 24 und 52 Wochen

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI höher als für BUD/FOR: Anticholinerges Syndrome, Kardiovaskuläre Ereignisse und Lokale Steroideffekte. Der Anteil der Personen mit Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen ist nur in der ITT-LAMA+LABA (24 Wochen) für FF/UMEC/VI höher als für BUD/FOR. Der Anteil der Personen mit Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) ist nur in der EXT-LAMA+LABA (52 Wochen) für FF/UMEC/VI höher als für BUD/FOR.

Der Anteil der Personen mit folgenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ist für FF/UMEC/VI niedriger als für BUD/FOR: Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus und Pneumonien.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind nicht aufgetreten: Adrenale Suppression, Asthma/Bronchospasmus, Okuläre Effekte, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Gastrointestinale Obstruktion, Hypersensitivität, Tremor und Harnretention. Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen sind in der EXT-LAMA+LABA (52 Wochen) nicht aufgetreten, und Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie) ist in der ITT-LAMA+LABA (24 Wochen) nicht aufgetreten.

Für alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in der EXT-LAMA+LABA Subpopulation der CTT116853 (FUFIL) mit einer Studiendauer von 52 Wochen, wurden für diese Subpopulation keine Subgruppenauswertungen durchgeführt. Nur für wenige Endpunkte wäre eine ausreichende Zahl von Ereignissen bzw. Patienten erreicht worden um eine valide Schätzung

der Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen zu ermöglichen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen für die deutlich größere Subpopulation ITT-LAMA+LABA haben eine wesentlich größere Validität und decken die geforderten Untersuchungen von Effektmodifikationen für die Studie CTT116853 (FUFIL) aus Sicht von GSK ausreichend ab.

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen: Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

Tabelle 4-126: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen- spiegel ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI					
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI					
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L NBB=nicht berechenbar					
Statistische Methodik: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen in den Subgruppen, ≤7 Ereignisse und häufig Nullzellen in allen Vergleichen, konnten keine Analysen durchgeführt werden					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³³ GSK, 2018, Tabellen 5.071-5.075, 5136)					

Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse konnten keine Interaktionstests berechnet werden.

Der Endpunkt Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache wurde für die Studie CTT116853 (FULFIL) nicht ausgewertet.

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Tabelle 4-127: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte Region ^c	Krankheitsschwere bzw. –stadium COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
SUE (tödlich)	0,894	0,517	NBB	NBB
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
SUE (tödlich)	0,718	0,292	NBB	NBB
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
SUE (tödlich)	NB	NB	NB	NB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NBB=nicht berechenbar NB=nicht berechnet (<10 Ereignisse in den Subgruppen)				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 6.082) (⁶¹ GSK, 2018, Tabelle 3.015)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116855 (IMPACT) Studie sowohl für den Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI als auch für den Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI keine Effektmodifikation.

Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse in der Subgruppe Region und COPD Exazerbation konnten sowohl für den Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI sowie für den Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI keine Interaktionstests berechnet werden.

Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse in der CTT116853 (FULFIL), mit insgesamt nur einem Todesfall unter BUD/FOR, wurden keine Interaktionstests berechnet.

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalysen zu COPD Exazerbationen – RCT

4.3.1.3.2.1.5 Subgruppenanalysen: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation – RCT

Für die Endpunkte der Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation wurden regelhaft, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, keine Subgruppenauswertungen durchgeführt, da die Subgruppenauswertungen für COPD Exazerbationen für die Operationalisierung Anteil und Jahresrate von COPD Exazerbationen durchgeführt wurden.

Die ohne Interaktionstests zusätzlich durchgeführten deskriptiven Subgruppenauswertungen der Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation“ und „Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation“ für die Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“ in der CTT116855 (IMPACT) sind in den Tabellen 5.067 und 5.070 (⁵³GSK, 2018) ergänzend dargestellt.

4.3.1.3.2.1.6 Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen (Anteil) – RCT

Tabelle 4-128: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Anteil)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Anteil)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
Moderate COPD Exazerbationen	0,065	0,781	0,401	0,889
Schwere COPD Exazerbationen	0,111	0,512	0,431	0,109
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,191	0,518	0,709	0,820
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
Moderate COPD Exazerbationen	0,037	0,222	0,403	0,939
Schwere COPD Exazerbationen	0,050	0,545	0,145	0,170
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,380	0,355	0,464	0,885

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Anteil)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
Moderate COPD Exazerbationen	NBB	NBB	0,445	NBB
Schwere COPD Exazerbationen	NB	NB	NB	NB
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,448	0,081	0,473	0,484
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NB=nicht berechnet (<10 Ereignisse in den Subgruppen) NBB=nicht berechenbar				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Geschlecht*, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme*, Raucherstatus, geographische Region*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe. CTT116853 (FULFIL): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe. p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in entsprechender Subgruppe nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabellen 5.130, 5.131, 5.132) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabellen 5.011, 5.020, 5.002)				

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt moderate COPD Exazerbation (Anteil) im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Alter; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden dargestellt.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie, soweit berechenbar, keine Effektmodifikation. Aufgrund der geringen Anzahl von schweren COPD Exazerbationen, mit insgesamt nur vier Ereignissen (zwei in jedem Behandlungsarm), konnten für diesen Endpunkt keine Interaktionstests berechnet werden.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für moderate COPD Exazerbationen (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Alter

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen nach Alter	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	349
Moderate COPD Exazerbationen		
<65 Jahre		
n [1]	164	153
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	71 (43)	56 (37)
Absolute Risikoreduktion (%)	6,69	
95% Konfidenzintervall	(-4,07; 17,45)	
Relatives Risiko	1,18	
95% Konfidenzintervall	(0,90; 1,55)	
p-Wert [2]	0,252	
n [3]	164	153
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	71 (43)	56 (37)
Odds Ratio	1,28	
95% Konfidenzintervall	(0,81; 2,03)	
p-Wert	0,292	
≥65 Jahre		
n [1]	225	196
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	86 (38)	94 (48)
Absolute Risikoreduktion (%)	-9,74	
95% Konfidenzintervall	(-19,18; -0,29)	
Relatives Risiko	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 0,99)	

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Anteil) – 52 Wochen nach Alter	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
p-Wert [2]	0,049	
n [3]	225	196
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	86 (38)	94 (48)
Odds Ratio	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,46; 1,00)	
p-Wert	0,053	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening und geographische Region [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	
Quelle: ⁽⁵³⁾ GSK, 2018, Tabellen 5.028, 5.032)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre ein positiver Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI (Relatives Risiko: 0,80, $p=0,049$). In der Subgruppe Alter < 65 Jahre kehrt sich der Effekt zugunsten FF/VI um, jedoch ist dieser mit einem Relativem Risiko von RR: 1,18, $p=0,252$, nicht signifikant. Daraus ergibt sich eine qualitative Effektmodifikation.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „moderate COPD Exazerbationen (Anteil)“ für die beiden betrachteten Subgruppen unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI beobachtet wurden. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre wird ein positiver Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI gezeigt, wobei dieser im Vergleich zum Gesamtergebnis (RR: 0,94, $p=0,501$) signifikant ist. In der Subgruppe < 65 Jahre zeigt die Behandlung hingegen einen positiven Behandlungseffekt zugunsten FF/VI, wobei dieser nicht signifikant ist ($p \geq 0,05$).

4.3.1.3.2.1.7 Subgruppenanalysen: COPD Exazerbationen (Jahresrate) – RCT

Tabelle 4-130: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Jahresrate)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Jahresrate)				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen- spiegel ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI					
Moderate COPD Exazerbationen	0,049	0,848	0,888	0,394	0,854 ^f
Schwere COPD Exazerbationen	0,369	0,589	0,466	0,012	0,331
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,159	0,742	0,885	0,091	0,597
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI					
Moderate COPD Exazerbationen	0,038	0,899	0,887	0,271	0,643 ^f
Schwere COPD Exazerbationen	0,139	0,376	0,251	0,156	0,615
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,195	0,941	0,613	0,552	0,528
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA					
Moderate COPD Exazerbationen	NBB	0,021	0,447	0,328	NZ
Schwere COPD Exazerbationen	NBB	NBB	0,732	NBB	NZ
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen	0,075	0,032	0,553	0,196	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L ^f für diese Subgruppenauswertung wurde nur der Interaktionstest durchgeführt NBB=nicht berechenbar NZ=nicht zutreffend					

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für COPD Exazerbationen (Jahresrate)				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen- spiegel ^e
Statistische Methodik:	Separates GLM (Negativ-Binomial) für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Geschlecht*, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme*, Raucherstatus, geographische Region*, FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe CTT116853 (FULFIL): Behandlungsgruppe, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme*, Raucherstatus, geographische Region*, FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in entsprechender Subgruppe nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben					
Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabellen 5.133, 5.134, 5.135)					
(⁵⁴ GSK, 2018, Tabellen 5.029, 5.034, 5.039)					

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt moderate COPD Exazerbation (Jahresrate) im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI und FF/VI aufgrund der Interaktionstests Hinweise ($p < 0,05$) auf mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppe Alter. Außerdem zeigt die Studie CTT116855 (IMPACT) für den Endpunkt schwere COPD Exazerbation (Jahresrate) im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI aufgrund des Interaktionstests Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe COPD Exazerbation. Bei den Ergebnissen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Die entsprechenden Ergebnisse werden für die Subgruppen im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-131: Ergebnisse für moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Alter

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen nach Alter		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen nach Alter		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Moderate COPD Exazerbationen			
<65 Jahre			
n [1]	164	153	84
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	71 (43)	56 (37)	28 (33)
Anzahl der Ereignisse, n	119	93	52
n [2]	162	153	84
Exazerbation Jahresrate	0,73	0,78	0,66
Rate Ratio		0,94	1,12
95% Konfidenzintervall		(0,65; 1,35)	(0,73; 1,72)
p-Wert		0,726	0,612
≥65 Jahre			
n [1]	225	196	112
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	86 (38)	94 (48)	51 (46)
Anzahl der Ereignisse, n	130	168	83
n [2]	225	196	111
Exazerbation Jahresrate	0,63	1,07	0,98
Rate Ratio		0,59	0,64
95% Konfidenzintervall		(0,44; 0,79)	(0,46; 0,91)
p-Wert		<0,001	0,013
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) zu Screening [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM		
Quelle: (53 GSK, 2018, Tabellen 5.001, 5.054)			

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in der Subgruppe Alter ≥65 Jahre sowohl im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI (Rate Ratio 0,64, p=0,013) als auch im Vergleich

FF/UMEC/VI zu FF/VI (Rate Ratio 0,59, $p < 0,001$) ein starker Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI.

In der Subgruppe Alter < 65 Jahre zeigt sich im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI auch ein positiver Effekt zugunsten FF/UMEC/VI (Rate Ratio: 0,94; $p = 0,726$). Dieser ist allerdings nicht wie das Gesamtergebnis (Rate Ratio 0,72, $p = 0,005$) signifikant. Somit liegt im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI in den beiden Subgruppen eine quantitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe Alter < 65 Jahre zeigt sich im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI ein positiver Effekt für UMEC/VI (Rate Ratio 1,12, $p = 0,612$), wobei dieser nicht signifikant ist. Somit liegt im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI eine qualitative Effektmodifikation in den beiden Subgruppen vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)“ für den Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI in beiden betrachteten Subgruppen unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI beobachtet wurden. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre wird ein positiver Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI gezeigt (Rate Ratio 0,64, $p = 0,013$), wobei dieser im Vergleich zum Gesamtergebnis (Rate Ratio: 0,82, $p = 0,151$) signifikant ist. In der Subgruppe < 65 Jahre zeigt die Behandlung hingegen einen positiven Behandlungseffekt zugunsten von UMEC/VI, wobei dieser nicht signifikant ist ($p \geq 0,05$).

Im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI ist nur in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre und im Gesamtergebnis ein signifikanter Effekt zugunsten FF/UMEC/VI vorhanden.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	196
Schwere COPD Exazerbationen		
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	131	77
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	16 (12)	6 (8)
Anzahl der Ereignisse, n	21	6

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 52 Wochen nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
n [2]	131	77
Exazerbation Jahresrate	0,16	0,08
Rate Ratio	1,97	
95% Konfidenzintervall	(0,70; 5,57)	
p-Wert	0,200	
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	27 (10)	19 (16)
Anzahl der Ereignisse, n	34	26
n [1]	258	119
n [2]	256	118
Exazerbation Jahresrate	0,12	0,31
Rate Ratio	0,38	
95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,80)	
p-Wert	0,011	
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) zu Screening [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM	
Quelle: (53)GSK, 2018, Tabellen 5.004, 5.062)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI in den beiden Subgruppen der „COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ unterschiedlich gerichtete Effekte für FF/UMEC/VI. In der Subgruppe „≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten FF/UMEC/VI (Rate Ratio: 0,38, p=0,011). In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt sich hingegen ein positiver Effekt für UMEC/VI, der allerdings nicht signifikant ist (Rate Ratio 1,97, p=0,200). Somit ergibt sich eine qualitative Effektmodifikation.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „schwere COPD Exazerbation (Jahresrate)“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ ist der Behandlungsunterschied zugunsten von UMEC/VI nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt sich im Vergleich zum Gesamtergebnis (Rate Ratio: 0,67, $p=0,179$) ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI.

In der Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt sich sowohl für den Endpunkt moderate COPD Exazerbation (Jahresrate) als auch für den Endpunkt moderate oder schwere COPD Exazerbation im Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR aufgrund der Interaktionstests Hinweise ($p < 0,05$) auf mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppe Geschlecht. Bei den Ergebnissen ist jedoch die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für Subgruppen im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-133: Ergebnisse für moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL) – ITT-LAMA+LABA nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 24 Wochen nach Geschlecht	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Moderate COPD Exazerbationen		
Männlich		
n [1]	80	69
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	10 (13)	10 (14)
n [2]	79	68
Exazerbation Jahresrate	0,25	0,35
Rate Ratio	0,70	
95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,70)	
p-Wert	0,427	
Weiblich		
n [1]	34	29

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 24 Wochen nach Geschlecht	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	9 (26)	2 (7)
n [2]	34	29
Exazerbation Jahresrate	0,66	0,08
Rate Ratio		NBB
95% Konfidenzintervall		NBB
p-Wert		NBB
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) zu Screening [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM	
NBB=nicht berechenbar Quelle: (GSK, 2018, Tabellen 5.017, 5.031)		

In der Studie CTT116853 (FULFIL) konnte nur in der Subgruppe „Männlich“ ein positiver Effekt für FF/UMEC/VI gezeigt werden, der jedoch nicht signifikant ist (Rate Ratio: 0,70; p=0,427). In der Subgruppe „Weiblich“ zeigte sich basierend auf den Jahresraten ein positiver Effekt für BUD/FOR, aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse konnte das Rate Ratio nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich eine qualitative Effektmodifikation.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „moderate COPD Exazerbation (Jahresrate)“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen gezeigt werden konnte.

In der Subgruppe „Männlich“ zeigt sich ein positiver Behandlungsunterschied zugunsten von FF/UMEC/VI, der jedoch nicht signifikant ($p \geq 0,05$). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Gesamtpopulation ein positiver Behandlungseffekt zugunsten für BUD/FOR, wobei dieser auch nicht signifikant ist (Rate Ratio: 1,45; p=0,310).

Tabelle 4-134: Ergebnisse für moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL) – ITT-LAMA+LABA nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen (Jahresrate) – 24 Wochen nach Geschlecht	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen		
Männlich		
n [1]	80	69
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	11 (14)	11 (16)
n [2]	80	69
Exazerbation Jahresrate	0,35	0,41
Rate Ratio	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,38; 1,89)	
p-Wert	0,691	
Weiblich		
n [1]	34	29
Anzahl Patienten mit mindestens einer moderaten COPD Exazerbation während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	10 (29)	3 (10)
n [2]	34	29
Exazerbation Jahresrate	0,86	0,24
Rate Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert	NBB	
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) zu Screening [1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM	
NBB=nicht berechenbar Quelle: (54)GSK, 2018, Tabellen 5.008, 5.026)		

In der Studie CTT116853 (FULFIL) konnte nur in der Subgruppe „Männlich“ ein positiver Effekt für FF/UMEC/VI gezeigt werden, der jedoch nicht signifikant ist (Rate Ratio: 0,85; $p=0,691$). In der Subgruppe „Weiblich“ zeigte sich basierend auf den Jahresraten ein positiver Effekt für BUD/FOR, aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse konnte das Rate Ratio nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich eine qualitative Effektmodifikation.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „moderate oder schwere COPD Exazerbation (Jahresrate)“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen gezeigt werden konnte.

In der Subgruppe „Männlich“ zeigt sich ein positiver Behandlungsunterschied zugunsten von FF/UMEC/VI, der jedoch nicht signifikant ($p \geq 0,05$). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Gesamtpopulation ein positiver Behandlungseffekt zugunsten für BUD/FOR, wobei dieser auch nicht signifikant ist (Rate Ratio: 1,42; $p=0,309$).

4.3.1.3.2.1.8 Subgruppenanalysen: TDI – RCT

Tabelle 4-135: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für TDI

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für TDI				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen- spiegel ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI					
TDI	0,843	0,483	NZ	0,740	0,073
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI					
TDI	0,788	0,752	NZ	0,148	0,234
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA					
TDI	0,692	0,759	0,527	0,713	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L NZ=nicht zutreffend					
Statistische Methodik: Separates MMRM für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, BDI, Subgruppe und den Interaktionstermen für BDI und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe CTT116853 (FULFIL): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region, Visite, BDI, Subgruppe und den Interaktionstermen für BDI und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 5.137) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 5.063)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116855 (IMPACT) Studie sowohl für den Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI als auch für den Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI keine Effektmodifikation.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.1.9 Subgruppenanalysen: E-RS Responder – RCT

Tabelle 4-136: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für E-RS Responder

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für E-RS Responder			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. – stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
E-RS Responder	0,483	0,757	0,645	0,293
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NB=nicht berechnet (<10 Ereignisse in den Subgruppen)				
Statistische Methodik: Separates GLM mit logistischer Link Funktion für jede Subgruppe mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 5.124)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie keine Effektmodifikation.

Der Endpunkt E-RS Responder wurde in der Studie CTT116855 (IMPACT) nicht erhoben.

4.3.1.3.2.1.10 Subgruppenanalysen: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity) – RCT

Tabelle 4-137: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für PGR			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
PGR	0,454	0,554	0,682	0,964
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
PGR	0,184	0,391	0,093	0,251
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
PGR	0,060	0,584	0,301	0,319
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates ordinale logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe CTT116853 (FULFIL): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 5.138) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 5.070)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116855 (IMPACT) Studie sowohl für den Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI als auch für den Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI keine Effektmodifikation.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.1.11 Subgruppenanalysen: SGRQ-C Responder – RCT

Tabelle 4-138: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SGRQ-C Responder

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für SGRQ-C Responder				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen- spiegel ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI					
SGRQ-C Responder	0,785	0,492	0,744	0,167	0,638
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI					
SGRQ-C Responder	0,883	0,961	0,879	0,033	0,520
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA					
SGRQ-C Responder	0,197	0,758	0,176	0,060	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L NZ=nicht zutreffend					
Statistische Methodik: Separates GLM mit logistischer Link Funktion für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe CTT116853 (FULFIL): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 5.139) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 5.085)					

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt SGRQ-C Responder im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI aufgrund des Interaktionstests Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe COPD Exazerbation; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden dargestellt.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie keine Effektmodifikation.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für SGRQ-C Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening

Studie	Ergebnisse für SGRQ-C Responder – 52 Wochen nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	349
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	131	119
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	42 (32)	23 (19)
Absolute Risikoreduktion (%)	-12,73	
95% Konfidenzintervall	(-23,42; -2,05)	
Relatives Risiko	0,60	
95% Konfidenzintervall	(0,39; 0,94)	
p-Wert [3]	0,030	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio		
n [4]	131	117
Odds Ratio	0,53	
95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,97)	
p-Wert	0,039	
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	258	230
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko		
Responder [2], n (%)	100 (39)	77 (33)
Absolute Risikoreduktion (%)	-5,28	
95% Konfidenzintervall	(-13,80; 3,24)	
Relatives Risiko	0,86	
95% Konfidenzintervall	(0,68; 1,10)	

Studie	Ergebnisse für SGRQ-C Responder – 52 Wochen nach COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
p-Wert [3]	0,258	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI - Odds Ratio		
n [4]	257	229
Odds Ratio	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,12)	
p-Wert	0,173	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression auf Basis der Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region, Visite, Baselinewert und den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert sowie Behandlungsgruppe und Visite</p> <p>[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe</p> <p>[2] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-C Gesamtscores ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert</p> <p>[3] p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[4] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p>	
Quelle: (³ GSK, 2018, Tabellen 5.100, 5.105)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in beiden Subgruppen der COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI ein positiver Behandlungseffekt zugunsten für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine quantitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „ < 2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ (Relatives Risiko: 0,60, $p=0,030$), sowie im Gesamtergebnis (Relatives Risiko: 0,78, $p=0,028$) ist der Behandlungseffekt von FF/UMEC/VI statistisch signifikant ($p<0,05$).

In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ ist der Behandlungseffekt von FF/UMEC/VI nicht signifikant ($p\geq 0,05$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „SGRQ-C Responder“ in beiden betrachteten Subgruppen und in der Gesamtpopulation ein gleichgerichteter, positiver Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI beobachtet wurde. Dieser ist in der Subgruppe „ < 2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“, wie auch im Gesamtergebnis, statistisch signifikant ($p<0,05$) zugunsten von FF/UMEC/VI. In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt sich kein statistisch signifikanter ($p\geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI.

4.3.1.3.2.1.12 Subgruppenanalysen: CAT Responder – RCT

Tabelle 4-140: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für CAT Responder

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für CAT Responder				
	Subgruppen				
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium	
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen- spiegel ^e
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI					
CAT Responder	0,966	0,107	0,280	0,414	0,814
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI					
CAT Responder	0,273	0,739	0,836	0,107	0,320
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA					
CAT Responder	0,078	0,837	0,327	0,975	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L NZ=nicht zutreffend					
Statistische Methodik: Separates Generalized Linear Mixed Model mit logistischer Link Funktion für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe. CTT116853 (FULFIL): Behandlungsgruppe, Raucherstatus, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: ⁽⁵³⁾ GSK, 2018, Tabelle 5.140) ⁽⁵⁴⁾ GSK, 2018, Tabelle 5.100)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116855 (IMPACT) Studie sowohl für den Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI als auch für den Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI keine Effektmodifikation.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.1.13 Subgruppenanalysen: Gesundheitszustand EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-141: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Gesundheitszustand EQ-5D VAS			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
EQ-5D VAS	0,743	0,548	0,714	0,997
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
EQ-5D VAS	0,823	0,173	0,509	0,155
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
EQ-5D VAS ^e	0,550	0,994	0,115	0,008
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e EQ-5D zu Woche 12				
Statistische Methodik: CTT116855 (IMPACT): Separates MMRM für jede Subgruppe mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe CTT116853 (FULFIL) ANCOVA mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geographische Region*, Baselinewert, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe *in Subgruppe Region nicht eingeschlossen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 5.141) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 5.107)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116855 (IMPACT) Studie sowohl für den Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI als auch für den Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI keine Effektmodifikation.

In der Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS im Vergleich FF/UMEC/VI zu BUD/FOR aufgrund der Interaktionstests Hinweise (p<0,05) auf mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppe COPD Exazerbationen. Bei

den Ergebnissen ist jedoch die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-142: Ergebnisse Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116853 (FULFIL) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbationen

Studie	Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS – 24 Wochen nach COOPD Exazerbation	
CTT116853 (FULFIL)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI Woche 12		
n [1]	60	47
n [2]	54	43
LS-Mittelwert (SE)	4,5 (3,70)	-4,3 (3,61)
Differenz (SE) [3]	8,8 (2,92)	
95% Konfidenzintervall	(3,0; 14,6)	
p-Wert	0,003	
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI Woche 12		
n [1]	54	51
n [2]	49	47
LS-Mittelwert (SE)	4,9 (3,41)	6,6 (3,15)
Differenz (SE) [3]	-1,7 (2,92)	
95% Konfidenzintervall	(-7,5; 4,1)	
p-Wert	0,567	
statistische Methodik	ANCOVA mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus zu Screening, geographische Region und Baselinewert [1] Anzahl der Patienten in Subgruppen [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
Quelle: (54)GSK, 2018, Tabelle 5.106)		

In der Studie CTT116853 (FULFIL) zeigt sich in der Subgruppe „<2 COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ ein positiver Effekt für FF/UMEC/VI, der statistisch signifikant ist (MD: 8,8; p=0,003). In der Subgruppe „≥2 COPD Exazerbation in den letzten 12

Monaten vor Screening“ kehrt sich der Effekt zugunsten von BUD/FOR um, jedoch ist dieser mit einer Mittelwertdifferenz von -1,7 und $p=0,567$, nicht signifikant. Daraus ergibt sich eine qualitative Effektmodifikation.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Gesundheitszustand EQ-5D VAS“ für die beiden betrachteten Subgruppen unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI beobachtet wurden. In der Subgruppe „<2 COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ wird ein positiver Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI gezeigt, wobei dieser im Vergleich zum Gesamtergebnis (MD: 0,782; $p=0,061$) signifikant ist. In der Subgruppe „≥2 COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt die Behandlung hingegen einen positiven Behandlungseffekt zugunsten BUD/FOR, wobei dieser nicht signifikant ist ($p\geq 0,05$).

4.3.1.3.2.1.14 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.1.14.1 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird nicht als patientenrelevant eingestuft, daher sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in 4.3.1.3.1.9.1 nur ergänzend dargestellt und es werden keine Subgruppenauswertungen für diesen Endpunkt präsentiert.

4.3.1.3.2.1.14.2 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

Tabelle 4-143: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,166	0,066	0,049	0,137
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,069	0,683	0,965	0,026
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,844	0,604	0,781	0,112
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe CTT116855 (IMPACT): Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 6.083) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 6.16)				

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Region. Außerdem zeigt die Studie CTT116855 (IMPACT) diesen Endpunkt im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI aufgrund des Interaktionstests einen Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe COPD Exazerbation. Bei den

Ergebnissen ist die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für Subgruppen im Folgenden dargestellt.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie keine Effektmodifikation.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Region

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 52 Wochen nach Region	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	196
Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)		
n [1]	287	144
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	56 (19,5)	39 (27,1)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,65	
95% Konfidenzintervall	(0,41; 1,04)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-7,57	
95% Konfidenzintervall	(-16,16; 1,01)	
Relatives Risiko	0,72	
95% Konfidenzintervall	(0,50; 1,03)	
p-Wert	0,085	
Rest der Welt		
n [1]	102	52
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	27 (26,5)	9 (17,3)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	1,72	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 3,99)	
Absolute Risikoreduktion (%)	9,16	
95% Konfidenzintervall	(-4,22; 22,54)	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 52 Wochen nach Region	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
	Relatives Risiko	1,53
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 3,01)
	p-Wert	0,232
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabellen 6.022, 6.026)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe der Region im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)“ (Relatives Risiko: 0,72, $p=0,085$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI ($p \geq 0,05$).

In der Subgruppe „Rest der Welt“ liegt ein positiver Behandlungseffekt von UMEC/VI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 1,53; $p=0,232$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „Rest der Welt“ zeigt sich ein positiver Effekt für UMEC/VI, der jedoch nicht signifikant ist ($p \geq 0,05$).

In der Subgruppe „Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)“ zeigt sich wie auch im Gesamtergebnis (Relatives Risiko: 0,87, $p=0,402$) ein positiver Behandlungseffekt zugunsten FF/UMEC/VI, der nicht statistisch signifikant ist ($p \geq 0,05$).

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – 52 Wochen nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	349
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	131	119
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (22,1)	13 (10,9)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	2,32	
95% Konfidenzintervall	(1,14; 4,71))	
Absolute Risikoreduktion (%)	11,21	
95% Konfidenzintervall	(2,16; 20,27)	
Relatives Risiko	2,03	
95% Konfidenzintervall	(1,11; 3,71)	
p-Wert	0,019	
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	258	230
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	54 (20,9)	52 (22,6)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,91	
95% Konfidenzintervall	(0,59; 1,39)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,68	
95% Konfidenzintervall	(-9,02; 5,66)	
Relatives Risiko	0,93	
95% Konfidenzintervall	(0,66; 1,30)	
p-Wert	0,662	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (53)GSK, 2018, Tabellen 6.023, 6.027)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe der COPD Exazerbation im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ (Relatives Risiko: 2,03, p=0,019) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI (p<0,05).

In der Subgruppe „≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ liegt ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 0,93; p=0,662).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ ist der Behandlungseffekt, wie auch in der Gesamtpopulation (Relatives Risiko: 1,15; p=0,407) zugunsten von FF/VI, wobei dieser in der Gesamtpopulation nicht signifikant ist (p≥0,05).

In der Subgruppe „≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt sich ein positiver Effekt für FF/UMEC/VI, der jedoch nicht signifikant ist (p≥0,05).

4.3.1.3.2.1.14.3 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – RCT

Tabelle 4-146: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,298	0,056	0,064	0,453
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,691	0,267	0,956	0,037
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,565	NBB	NBB	0,243
CTT116853 (FULFIL) – 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA				
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NBB=nicht berechenbar				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen: CTT681155(IMPACT): Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe CTT116853 (FULFIL): Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 6.085) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 6.17)				

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe COPD Exazerbation; jedoch ist hier die multiple

Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden dargestellt.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die CTT116853 (FULFIL) Studie, soweit aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (kein Ereignis in mindestens einer der Subgruppen für Geschlecht und Region) berechenbar, keine Effektmodifikation.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – 52 Wochen nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	349
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	131	119
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	20 (15,3)	9 (7,6)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	2,20	
95% Konfidenzintervall	(0,96; 5,05)	
Absolute Risikoreduktion (%)	7,70	
95% Konfidenzintervall	(-0,07; 15,48)	
Relatives Risiko	2,02	
95% Konfidenzintervall	(0,96; 4,26)	
p-Wert	0,075	
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	258	230
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	39 (15,1)	42 (18,3)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,28)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-3,14	
95% Konfidenzintervall	(-9,78; 3,49)	

Studie		
Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen – 52 Wochen nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
	Relatives Risiko	0,83
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,23)
	p-Wert	0,394
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabellen 6.041, 6.045)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe der COPD Exazerbation im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ (Relatives Risiko: 2,02, $p=0,075$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI ($p\geq 0,05$).

In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ liegt ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 0,83; $p=0,394$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ ist der Behandlungseffekt, wie auch in der Gesamtpopulation (Relatives Risiko: 1,04; $p=0,837$) zugunsten von FF/VI nicht signifikant ist ($p\geq 0,05$).

In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt sich ein positiver Effekt für FF/UMEC/VI, der jedoch nicht signifikant ist ($p\geq 0,05$).

4.3.1.3.2.1.14.4 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT

Tabelle 4-148: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
Studienabbruch wegen UE	0,293	0,522	0,117	0,404
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
Studienabbruch wegen UE	0,069	0,359	0,049	0,671
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
Studienabbruch wegen UE	NB	NB	NB	NB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NB=nicht berechnet (<10 Ereignisse in den Subgruppen)				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 6.084) (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 6.11)				

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Region; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden dargestellt.

Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse in der CTT116853 (FULFIL), mit insgesamt nur neun Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen und damit <10 Ereignissen in jeder Subgruppe, wurden keine Interaktionstests berechnet.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Region

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 52 Wochen nach Region	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	349
Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)		
n [1]	287	258
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	19 (6,6)	22 (8,5)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,76	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 1,44)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,91	
95% Konfidenzintervall	(-6,37; 2,55)	
Relatives Risiko	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,40)	
p-Wert	0,420	
Rest der Welt		
n [1]	102	91
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	12 (11,8)	4 (4,4)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	2,90	
95% Konfidenzintervall	(0,90; 9,34)	
Absolute Risikoreduktion (%)	7,37	
95% Konfidenzintervall	(-0,17; 14,91)	
Relatives Risiko	2,68	
95% Konfidenzintervall	(0,89; 8,01)	
p-Wert	0,072	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (53)GSK, 2018, Tabellen 6.031, 6.035)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe der Region im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)“ (Relatives Risiko: 0,78, $p=0,420$) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI, der jedoch nicht signifikant ist ($p \geq 0,05$).

In der Subgruppe „Rest der Welt“ liegt ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 2,68; $p=0,072$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „Rest der Welt“ ist der Behandlungseffekt, wie auch in der Gesamtpopulation (Relatives Risiko: 1,07; $p=0,890$) zugunsten von FF/VI. In der Subgruppe „Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)“ zeigt sich ein positiver Effekt für FF/UMEC/VI. Keines der Ergebnisse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt ($p \geq 0,05$).

4.3.1.3.2.1.14.5 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen – RCT

Tabelle 4-150: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
Studienabbruch wegen UE	0,911	0,807	0,152	0,224
CTT116855 (IMPACT) - 52 Wochen – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
Studienabbruch wegen UE	0,305	0,445	0,037	0,555
CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA				
Studienabbruch wegen UE	NB	NB	NB	NB
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NB=nicht berechnet (<10 Ereignisse in den Subgruppen)				
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: ⁽⁵³⁾ GSK, 2018, Tabelle 6.086) ⁽⁵⁴⁾ GSK, 2018, Tabelle 6.11)				

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignissen ohne Exazerbation im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Region; jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden dargestellt.

Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse in der CTT116853 (FULFIL), mit insgesamt nur neun Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen und damit <10 Ereignissen in jeder Subgruppe, wurden keine Interaktionstests berechnet.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Region

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen – 52 Wochen nach Region	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	349
Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)		
n [1]	287	258
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	17 (5,9)	17 (6,6)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,89	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 1,79)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,67	
95% Konfidenzintervall	(-4,74; 3,41)	
Relatives Risiko	0,90	
95% Konfidenzintervall	(0,47; 1,72)	
p-Wert	0,860	
Rest der Welt		
n [1]	102	91
Anzahl Personen mit Studienabbruch wegen UE, n (%)	11 (10,8)	2 (2,2)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	5,38	
95% Konfidenzintervall	(1,16; 24,96)	
Absolute Risikoreduktion (%)	8,59	
95% Konfidenzintervall	(1,86; 15,32)	
Relatives Risiko	4,91	
95% Konfidenzintervall	(1,12; 21,55)	
p-Wert	0,021	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: ⁽⁵³⁾ GSK, 2018, Tabellen 6.049, 6.053)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe der Region im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)“ (Relatives Risiko: 0,90, $p=0,860$) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI, der jedoch nicht signifikant ist ($p \geq 0,05$).

In der Subgruppe „Rest der Welt“ liegt ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI vor, der statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 4,91; $p=0,021$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen“ der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA)“ ist der Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI, jedoch nicht statistisch signifikant ($p \geq 0,05$).

In der Gesamtpopulation (Relatives Risiko: 1,32; $p=0,367$) und in der Subgruppe „Rest der Welt“ liegt ein positiver Behandlungseffekt für FF/VI vor, wobei nur der Effekt in der Subgruppe statistisch signifikant ist ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.1.14.6 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-152: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT)	Alter 1 ^a	Alter 2 ^b	Geschlecht ^c	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
				Region ^d	COPD Exazerbationen ^e
Adrenale Suppression	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	0,650	NBB	0,156	0,697	0,801
Asthma/Bronchosp asmus	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,526	0,612	0,530	0,899	0,557

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT)	Alter 1 ^a	Alter 2 ^b	Geschlecht ^c	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
				Region ^d	COPD Exazerbationen ^e
Okuläre Effekte	0,535	NBB	NBB	0,551	NBB
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	0,495	NBB	0,965	0,857	NBB
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Gastrointestinale Obstruktion	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	0,149	NBB	0,269	NBB	0,282
Hypersensitivität	0,080	NBB	0,134	0,388	0,883
Lokale Steroideffekte	0,881	NBB	0,368	0,342	0,406
Pneumonie	0,717	0,794	0,024	0,186	0,554
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	0,652	NBB	0,890	0,120	0,202
Tremor	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Harnretention	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen:	^a <65; ≥65; ^b ≤64; 65-74; 75-84; ≥85; ^c Männlich; Weiblich ^d Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^e <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NBB=nicht berechenbar				
Statistische Methodik:	Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 6.087)					

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI					
	Subgruppen					
CTT116855 (IMPACT)	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline^a	BMI 1^b	BMI 2^c	Raucherstatus^d	Pneumonien^e	GOLD Kriterien^f
Adrenale Suppression	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	0,836	NBB	0,869	0,252	0,786	NBB
Asthma/Bronchospas- mus	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,445	NBB	0,961	0,276	0,440	NBB
Okuläre Effekte	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Knochendichtever- minderung und assoziierte Knochenfrakturen	0,721	NBB	0,678	0,839	NBB	NBB
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Gastrointestinale Obstruktion	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	0,406	0,593	0,806	NBB	0,497	NBB
Hypersensitivität	0,146	NBB	0,870	0,415	0,983	NBB
Lokale Steroideffekte	0,438	0,639	0,053	0,464	0,003	NBB
Pneumonie	0,490	NBB	0,859	0,279	0,612	NBB
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	0,437	0,705	0,650	0,387	0,610	NBB
Tremor	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Harnretention	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen: ^a Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L ^b ≤21 kg/m ² ; >21 kg/m ² ; ^c <25 kg/m ² ; ≥25 kg/m ² ^d aktuelle Raucher; ehemalige Raucher ^e Pneumonie in der Vergangenheit; keine Pneumonie in der Vergangenheit ^f Gold Kriterium=1; Gold Kriterium=2; Gold Kriterium=3; Gold Kriterium=4 NBB=nicht berechenbar						
Statistische Methodik: Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe						

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und UMEC/VI					
	Subgruppen					
CTT116855 (IMPACT)	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline^a	BMI 1^b	BMI 2^c	Raucherstatus^d	Pneumonien^e	GOLD Kriterien^f
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (³³ GSK, 2018, Tabelle 6.087)						

Tabelle 4-153: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen–ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT)				Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
	Alter 1^a	Alter 2^b	Geschlecht^c	Region^d	COPD Exazerbationen^e
Adrenale Suppression	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	0,476	NBB	0,125	0,428	0,533
Asthma/Bronchosp asmus	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,610	0,872	0,643	0,781	0,305
Okuläre Effekte	0,163	NBB	NBB	0,466	NBB
Knochendichtever- minderung und assoziierte Knochenfrakturen	0,950	NBB	0,946	0,830	NBB
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Gastrointestinale Obstruktion	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	0,396	NBB	0,329	NBB	0,195
Hypersensitivität	0,392	NBB	0,329	0,465	0,662
Lokale Steroideffekte	0,053	NBB	0,064	0,928	0,024
Pneumonie	0,652	0,270	0,133	0,934	0,255

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen-ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI				
	Subgruppen				
CTT116855 (IMPACT)	Alter 1 ^a	Alter 2 ^b	Geschlecht ^c	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
				Region ^d	COPD Exazerbationen ^e
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	0,732	NBB	0,509	0,992	0,158
Tremor	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Harnretention	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen:	^a <65; ≥65; ^b ≤64; 65-74; 75-84; ≥85; ^c Männlich; Weiblich ^d Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^e <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NBB=nicht berechenbar				
Statistische Methodik:	Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 6.087)					

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI					
	Subgruppen					
CTT116855 (IMPACT)	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ^a	BMI 1 ^b	BMI 2 ^c	Raucherstatus ^d	Pneumonien ^e	GOLD Kriterien ^f
Adrenale Suppression	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Anticholinerges Syndrom	0,344	NBB	0,139	0,061	0,797	NBB
Asthma/Bronchospasmus	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,771	NBB	0,841	0,335	0,307	0,870
Okuläre Effekte	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	0,727	NBB	0,473	0,324	NBB	NBB
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - 52 Wochen - ITT-LAMA+LABA, FF/UMEC/VI und FF/VI					
	Subgruppen					
CTT116855 (IMPACT)	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline^a	BMI 1^b	BMI 2^c	Raucherstatus^d	Pneumonien^e	GOLD Kriterien^f
Gastrointestinale Obstruktion	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	0,180	0,261	0,276	NBB	0,343	NBB
Hypersensitivität	0,193	NBB	0,887	0,555	0,837	NBB
Lokale Steroideffekte	0,708	0,468	0,333	0,281	0,083	0,614
Pneumonie	0,747	NBB	0,659	0,141	0,126	0,500
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	0,509	0,880	0,659	0,431	0,955	0,991
Tremor	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Harnretention	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Subgruppen:	^a Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L ^b ≤21 kg/m ² ; >21 kg/m ² ; ^c <25 kg/m ² ; ≥25 kg/m ² ^d aktuelle Raucher; ehemalige Raucher ^e Pneumonie in der Vergangenheit; keine Pneumonie in der Vergangenheit ^f Gold Kriterium=1; Gold Kriterium=2; Gold Kriterium=3; Gold Kriterium=4 NBB=nicht berechenbar					
Statistische Methodik:	Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵³ GSK, 2018, Tabelle 6.087)						

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI bei den Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sowohl im Endpunkt Pneumonie durch die Subgruppe Geschlecht als auch im Endpunkt Lokale Steroideffekt durch die Subgruppe Pneumonie in der Vergangenheit aufgrund der Interaktionstests Hinweise ($p < 0,05$) auf mögliche Effektmodifikationen. Außerdem zeigt die Studie CTT116855 (IMPACT) im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI bei den Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im Endpunkt Lokale Steroideffekt durch die Subgruppe COPD Exazerbation aufgrund des Interaktionstests einen Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Jedoch ist hier jeweils die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe in nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Pneumonie – 52 Wochen nach Geschlecht		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI	
Population ITT-LAMA+LABA			
Männlich	N	389	196
	n [1]	270	134
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (10,7)	6 (4,5)
	Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
	Odds Ratio	2,57	
	95% Konfidenzintervall	(1,04; 6,34)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	6,26	
	95% Konfidenzintervall	(1,17; 11,35)	
	Relatives Risiko	2,40	
	95% Konfidenzintervall	(1,02; 5,64)	
p-Wert*	0,039		
Weiblich			
n [1]	119	62	
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	4 (3,4)	5 (8,1)	
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52			
Odds Ratio	0,40		
95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,53)		
Absolute Risikoreduktion (%)	-4,70		
95% Konfidenzintervall	(-12,21; 2,81)		
Relatives Risiko	0,42		
95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,50)		
p-Wert*	0,278		
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test		
Quelle: ⁽⁵³⁾ GSK, 2018, Tabellen 6.058, 6.069)			

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe Geschlecht im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „Männlich“ (Relatives Risiko: 2,40, $p=0,039$) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von UMEC/VI, der statistisch signifikant ist ($p<0,05$).

In der Subgruppe „Weiblich“ liegt ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 0,42; $p=0,278$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass bei den „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ für den Endpunkt Pneumonie der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „Männlich“ sowie in der Gesamtpopulation (Relatives Risiko: 1,51; $p=0,247$) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von UMEC/VI ($p<0,05$), welcher jedoch nur in der Subgruppe einen statistisch signifikanten Effekt zeigt ($p<0,05$).

In der Subgruppe „Weiblich“ liegt ein positiver Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist ($p\geq 0,05$).

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach Pneumonie in der Vergangenheit

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte – 52 Wochen nach Pneumonie in der Vergangenheit	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	196
Pneumonie in der Vergangenheit		
n [1]	79	47
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (2,5)	6 (12,8)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,18	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 0,92)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-10,23	
95% Konfidenzintervall	(-20,38; -0,08)	
Relatives Risiko	0,20	

Studie		
Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte – 52 Wochen nach Pneumonie in der Vergangenheit		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,94)	
p-Wert*	0,051	
Keine Pneumonie in der Vergangenheit		
n [1]	310	149
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	35 (11,3)	6 (4,0)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	3,03	
95% Konfidenzintervall	(1,25; 7,38)	
Absolute Risikoreduktion (%)	7,26	
95% Konfidenzintervall	(2,53; 11,99)	
Relatives Risiko	2,80	
95% Konfidenzintervall	(1,21; 6,52)	
p-Wert*	0,009	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (33GSK, 2018, Tabellen 6.065, 6.076)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe Pneumonie in der Vergangenheit im Vergleich FF/UMEC/VI zu UMEC/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „Pneumonie in der Vergangenheit“ (Relatives Risiko: 0,20, p=0,051) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI, der nicht statistisch signifikant ist ($p \geq 0,05$).

In der Subgruppe „keine Pneumonie in der Vergangenheit“ zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von UMEC/VI, der auch statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 2,80; p=0,009).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass bei den „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ für den Endpunkt Lokale Steroideffekt der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „Pneumonie in der Vergangenheit“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI ($p \geq 0,05$).

In der Subgruppe „Keine Pneumonie in der Vergangenheit“, sowie in der Gesamtpopulation (Relatives Risiko: 1,55; $p=0,206$) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von UMEC/VI ($p<0,05$), welcher jedoch nur in der Subgruppe einen statistisch signifikanten Effekt zeigt ($p<0,05$).

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CTT116855 (IMPACT) – ITT-LAMA+LABA nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte – 52 Wochen nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening	
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Population ITT-LAMA+LABA		
N	389	349
<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	131	119
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	15 (11,5)	4 (3,4)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	3,72	
95% Konfidenzintervall	(1,20; 11,54)	
Absolute Risikoreduktion (%)	8,09	
95% Konfidenzintervall	(1,75; 14,43)	
Relatives Risiko	3,41	
95% Konfidenzintervall	(1,16; 9,98)	
p-Wert*	0,017	
≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
n [1]	258	230
Anzahl Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	22 (8,5)	23 (10,0)
Behandlungsunterschied zu FF/UMEC/VI bis Woche 52		
Odds Ratio	0,84	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 1,55)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-1,47	
95% Konfidenzintervall	(-6,63; 3,69)	

Studie		
Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lokale Steroideffekte – 52 Wochen nach COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening		
CTT116855 (IMPACT)	FF/UMEC/VI	FF/VI
Relatives Risiko	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,49)	
p-Wert*	0,639	
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe p-Wert: zweiseitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (³³ GSK, 2018, Tabellen 6.060, 6.071)		

In der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigt sich in den beiden Subgruppe COPD Exazerbation im Vergleich FF/UMEC/VI zu FF/VI unterschiedlich gerichtete Behandlungseffekte für FF/UMEC/VI. Somit liegt eine qualitative Effektmodifikation vor.

In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ (Relatives Risiko: 3,41, $p=0,017$) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI, der statistisch signifikant ist ($p<0,05$).

In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI, der nicht statistisch signifikant ist (Relatives Risiko: 0,85; $p=0,639$).

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass bei den „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ für den Endpunkt Lokale Steroideffekt der Behandlungseffekt für FF/UMEC/VI nur in einer der betrachteten Subgruppen negativ ist.

In der Subgruppe „<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“ sowie in der Gesamtpopulation (Relatives Risiko: 1,23; $p=0,433$) zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt für FF/VI, wobei nur der Effekt in der Subgruppe statistisch signifikant ist ($p<0,05$).

In der Subgruppe „ ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening“, zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von FF/UMEC/VI, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist ($p\geq 0,05$).

Für die Studie CTT116853 (FULFIL) werden nur die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse dargestellt, da für alle anderen Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zu wenig Ereignisse auftraten.

Für alle anderen Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten insgesamt, in beiden Behandlungsarmen der ITT-LAMA+LABA Population, maximal 7 Ereignisse auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6). Ein valider statistischer Nachweis von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ist mit weniger als 10 Ereignissen in einer Subgruppe nicht zu führen. Deshalb wurden keine Subgruppenauswertungen für die weiteren Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse durchgeführt.

Tabelle 4-157: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Studie CTT116853 (FULFIL) – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA			
	Subgruppen			
CTT116853 (FULFIL)	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,994	NBB	NBB	0,242
Subgruppen:	^a <65; ≥65; ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening NBB=nicht berechenbar			
Statistische Methodik:	Separates logistisches Regressionsmodell für jede Subgruppe mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe p-Werte dargestellt für Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlungsgruppe			
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quelle: (⁵⁴ GSK, 2018, Tabelle 6.30)				

Auch für den untersuchten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Kardiovaskuläre Ereignisse ergaben sich für alle Subgruppenauswertungen jeweils in mindestens einer Subgruppe weniger als 10 Ereignisse.

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich, soweit berechenbar, keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Endpunktergebnisse

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-158: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 2,60 (0,31; 21,62)	0,376	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 1,18 (0,31; 4,50)	>0,999	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,93 (0,72; 1,19)	0,565	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,95 (0,72; 1,24)	0,703	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,85 (0,52; 1,39)	0,520	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,98 (0,81; 1,17)	0,793	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,00 (0,81; 1,23)	>0,999	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,87 (0,55; 1,38)	0,585	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,80 (0,62; 1,03)	0,081	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,82 (0,62; 1,08)	0,151	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,67 (0,37; 1,20)	0,179	-
TDI²			
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	MD: -0,28 (-1,01; 0,46)	0,460	-
TDI Responder ² (Definition 2) [2]	RR: 0,89 (0,65; 1,22)	0,493	-
TDI Responder ² (Definition 2) [2]	RR: 1,12 (0,77; 1,62)	0,613	-
EQ-5D VAS	MD: 0,0 (-2,7; 2,8)	0,982	-
PGR	OR: 1,05 (0,74; 1,50)	0,790	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,78 (0,61; 1,01)	0,064	-
CAT Responder	RR: 0,88 (0,70; 1,10)	0,281	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,92 (0,52; 1,62)	0,752	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,18 (0,61; 2,26)	0,730	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,87 (0,64; 1,19)	0,402	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 0,87 (0,59; 1,29)	0,549	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,41 (0,52; 3,86)	0,625	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,87 (0,53; 1,43)	0,568	-
Okuläre Effekte	RR: 1,01 (0,19; 5,45)	>0,999	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 0,84 (0,31; 2,28)	0,790	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR:0,50 (0,03; 8,01)	>0,999	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,94 (0,41; 2,19)	>0,999	-
Hypersensitivität	RR: 0,92 (0,47; 1,83)	0,852	-
Lokale Steroideffekte	RR:1,55 (0,83; 2,91)	0,206	-
Pneumonie	RR:1,51 (0,78; 2,93)	0,247	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,94 (0,41; 2,19)	>0,999	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg)</p> <p>² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-LAMA+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=259) vs. UMEC/VI (N=132))</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2</p>			

Tabelle 4-159: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 2,40 (0,48; 11,93)	0,283	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 1,26 (0,40; 3,92)	0,777	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,84 (0,68; 1,03)	0,100	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,79 (0,63; 0,99)	0,042	gering
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 1,11 (0,70; 1,77)	0,648	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,98 (0,84; 1,14)	0,825	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,94 (0,79; 1,11)	0,501	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,24 (0,80; 1,93)	0,390	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,76 (0,62; 0,94)	0,012	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,72 (0,58; 0,90)	0,005	beträchtlich
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,04 (0,62; 1,76)	0,875	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI ²	MD: 0,22, (-0,40; 0,84)	0,492	-
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	RR: 0,84 (0,64; 1,10)	0,208	-
TDI Responder ² (Definition 2) [2]	RR: 0,93 (0,67; 1,30)	0,744	-
EQ-5D VAS	MD: 0,2 (-2,1; 2,5)	0,875	-
PGR	OR: 0,95 (0,71; 1,27)	0,720	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,78 (0,64; 0,97)	0,028	gering
CAT Responder	RR: 0,90 (0,75; 1,08)	0,256	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,07 (0,65; 1,77)	0,890	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,32 (0,75; 2,32)	0,367	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 1,15 (0,86; 1,53)	0,407	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,04 (0,73; 1,47)	0,837	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,40 (0,61; 3,18)	0,526	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: 0,30 (0,03; 2,86)	0,349	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,00 (0,65; 1,56)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: 0,90 (0,23; 3,56)	>0,999	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 2,24 (0,71; 7,09)	0,184	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: 0,45 (0,04; 4,93)	0,605	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gastrointestinale Obstruktion	RR:0,90 (0,06; 14,29)	>0,999	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 1,68 (0,72; 3,92)	0,290	-
Hypersensitivität	RR: 1,97 (0,95; 4,11)	0,071	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,23 (0,76; 1,98)	0,433	-
Pneumonie	RR: 1,29 (0,77; 2,15)	0,404	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,79 (0,40; 1,56)	0,588	-
Tremor	RR: 0,90 (0,06; 14,29)	>0,999	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
<p>¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg)</p> <p>² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-LAMA+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=259) vs. FF/VI (N=240))</p> <p>RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio</p> <p>NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)</p> <p>PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity</p> <p>[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2</p>			

Tabelle 4-160:CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,49 (0,74; 3,03)	0,267	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 1,48 (0,70; 3,14)	0,306	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,40 (0,02; 7,29)	0,535	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,29 (0,69; 2,40)	0,462	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,36 (0,70; 2,66)	0,437	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,86 (0,12; 5,99)	>0,999	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,42 (0,72; 2,78)	0,309	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,45 (0,71; 2,98)	0,310	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,97 (0,14; 6,95)	0,975	-

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI	MD: 1,52 (0,73; 2,32) Hedges' g ³ : 0,548 (0,267; 0,830)	<0,001	beträchtlich
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 0,62 (0,44; 0,88)	0,005	beträchtlich
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 0,58 (0,38; 0,89)	0,012	beträchtlich
E-RS Gesamt. Responder	RR: 0,84 (0,49; 1,44)	0,608	-
EQ-5D VAS	MD: 0,782 (-0,2; 8,1)	0,061	-
PGR	OR: 0,42 (0,24; 0,72)	0,002	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,94 (0,67; 1,31)	0,778	-
CAT Responder	RR: 0,95 (0,70; 1,30)	0,782	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,07 (0,30; 3,89)	>0,999	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,07 (0,30; 3,89)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,98 (0,37; 2,61)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,03 (0,32; 3,28)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,15 (0,26; 5,00)	>0,999	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,11 (0,43; 2,86)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: NBB	NBB	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: NBB	NBB	-
Hypersensitivität	RR: NBB	NBB	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,15 (0,26; 5,00)	>0,999	-
Pneumonie	RR: NBB	NBB	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: NBB	NBB	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg) – 24 Wochen RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2			

Tabelle 4-161: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,30 (0,41; 4,16)	0,660	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 1,70 (0,48; 5,97)	0,407	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: NBB	NBB	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,62 (0,62; 4,24)	0,369	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 2,03 (0,70; 5,83)	0,216	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: NBB	NBB	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,16 (0,41; 3,31)	0,780	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,36 (0,44; 4,19)	0,587	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: NBB	NBB	-
TDI	MD: 2,07 (-0,18; 4,32)	0,071	-
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 0,48 (0,21; 1,06)	0,094	-

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 0,46 (0,19; 1,14)	0,091	-
E-RS Gesamt. Responder	RR: 0,16 (0,02; 1,21)	0,054	-
EQ-5D VAS	MD: -3,3 (-16,3; 9,8)	0,615	-
PGR	OR: 0,34 (0,10; 1,17)	0,087	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,71 (0,32; 1,56)	0,410	
CAT Responder	RR: 0,61 (0,26; 1,42)	0,262	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,90 (0,14; 5,96)	>0,999	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 0,90 (0,14; 5,96)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,68 (0,17; 2,75)	0,697	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 0,90 (0,20; 4,09)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: NBB	NBB	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,80 (0,50; 6,50)	0,476	-
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: NBB	NBB	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: NBB	NBB	-
Hypersensitivität	RR: NBB	NBB	
Lokale Steroideffekte	RR: NBB	NBB	-
Pneumonie	RR: NBB	NBB	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: NBB	NBB	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-

¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg) – 52 Wochen

RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio

NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)

PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity

[1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1

[2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LAMA und LABA nicht adäquat behandelt sind, im Vergleich zur ZVT wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. In die 52-wöchige Studie CTT116855 (IMPACT) wurden 10.355 Patienten mit instabiler COPD eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI etablierten dualen Kombinationspräparaten (LAMA/LABA bzw. ICS/LABA) hinsichtlich des primären Endpunktes „Exazerbationen“ überlegen ist. Des Weiteren wurde die 24-wöchige Studie CTT116853 (FULFIL) an 1.810 Patienten (ITT-Population) durchgeführt, um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI einer ICS/LABA-Therapie (BUD/FOR) hinsichtlich der primären Endpunkte FEV₁ und SGRQ-C überlegen ist. In einer Subpopulation (n=410) wurden in dieser Studie darüber hinaus die Langzeit-Effekte über 52-Wochen untersucht. Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde eine e Subpopulation, bestehend aus LAMA+LABA-vorbehandelten Patienten für beide Studien herangezogen. Diese Subpopulationen umfassen insgesamt 1.146 Patienten, davon stammen 934 Patienten aus der Studie CTT116855 (IMPACT) und 212 aus der Studie CTT116853 (FULFIL). Aufgrund der 2:2:1-Randomisierung in der Studie CTT116855 (IMPACT) teilen sich diese Patienten wie folgt auf die 3 Behandlungsarme auf: FF/UMEC/VI – n=389 / FF/VI – n=349 / UMEC/VI – n=196. Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) wurden in der relevanten Subpopulation insgesamt 57 Patienten über 52 Wochen behandelt. Beide Studien beinhalten patientenrelevante Endpunkte

zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei den folgenden vier patientenrelevanten Endpunkten der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu ICS/LABA (FF/VI): Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation, Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen, Jahresrate moderater Exazerbationen, SGRQ-C Responder. Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu dem ICS/LABA BUD/FOR zeigte sich in der Studie CTT116853 (FULFIL) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FF/UMEC/VI bei den patientenrelevanten Endpunkten TDI und PGR.

In der Kategorie „Morbidität“ konnte somit für insgesamt 3 Exazerbations-Endpunkte eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten um 21% (Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation: HR: 0,79; 95% KI (0,63; 0,99); $p = 0,042$), 24% (Jahresrate moderate Exazerbation: RR: 0,72; 95% KI (0,58; 0,90); $p = 0,005$) und 28% (Jahresrate moderate/schwere Exazerbation: RR: 0,76; 95% KI (0,62; 0,94); $p = 0,012$) durch FF/UMEC/VI - im Vergleich zu FF/VI - gezeigt werden. Außerdem lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt beim Endpunkt TDI zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor (Hedges' g : 0,548; 95% KI: (0,267; 0,830), $p < 0,001$). Der subjektive Gesundheitszustand, gemessen mit dem patientenrelevanten Endpunkt PGR, verbesserte sich unter einer 24-wöchigen Therapie mit FF/UMEC/VI bei 73% der Patienten, im Vergleich zu 54% unter BUD/FOR (OR=0,42; 95% KI (0,24; 0,72), $p = 0,002$).

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 37% Respondern bezüglich einer relevanten SGRQ-C-Veränderung, im Vergleich zu 29% unter FF/VI (RR: 0,78; 95% KI (0,64; 0,97); $p = 0,028$).

Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigte sich bei den patientenrelevanten Endpunkten, bei denen in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI gezeigt wurde, ein ähnliches Bild bezüglich des therapeutischen Effektes von FF/UMEC/VI: So war der Effektschätzer im Vergleich zu FF/VI beim Endpunkt SGRQ-C (RR: 0,78) identisch mit dem Effektschätzer im Vergleich zu UMEC/VI. Auch die anderen Effektschätzer zeigten eine vergleichbare Größenordnung – allerdings kam es aufgrund der kleineren Fallzahl im UMEC/VI-Kontrollarm zu größeren Konfidenzintervallen und somit zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

Insgesamt liegen auf der Basis von zwei Studien somit positive Effekte bei Exazerbationen, der COPD-Symptomatik (TDI), der subjektiven Beurteilung des Gesundheitszustandes (PGR), und der krankheitsspezifischen Lebensqualität (SGRQ-C) vor.

Für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird - erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA nicht adäquat behandelt sind - ergibt sich somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT.

4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Wie in der Dossievorlage gefordert, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (³⁷IQWiG, 2017) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiples Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten explorativen Interaktionstests zusammenfassend dargestellt (p-Werte <0,05 sind dabei fett hervorgehoben).

Tabelle 4-162: CTT116855 (IMPACT) FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI und FF/VI - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-LAMA+LABA-Population

CTT116855 (IMPACT) Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests				
	Subgruppen				
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI FF/UMEC/VI vs. FF/VI			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium	
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ^e
Zeit bis zum Todesfall	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
SUE tödlich	0,894	0,517	NBB	NBB	NZ
	0,718	0,292	NBB	NBB	NZ
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	0,065	0,781	0,401	0,889	NZ
	0,037	0,222	0,403	0,939	NZ
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	0,111	0,512	0,431	0,109	NZ
	0,050	0,545	0,145	0,170	NZ
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	0,191	0,518	0,709	0,820	NZ
	0,380	0,355	0,464	0,885	NZ
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	0,049	0,848	0,888	0,394	0,854
	0,038	0,899	0,887	0,271	0,643
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	0,369	0,589	0,466	0,012	0,331
	0,139	0,376	0,251	0,156	0,615

CTT116855 (IMPACT) Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests				
	Subgruppen				
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI FF/UMEC/VI vs. FF/VI			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium	
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d	Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ^e
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	0,159	0,742	0,885	0,091	0,597
	0,195	0,941	0,613	0,552	0,528
TDI	0,843	0,483	NZ	0,740	0,073
	0,788	0,752	NZ	0,148	0,234
PGR	0,454	0,554	0,682	0,964	NZ
	0,184	0,391	0,093	0,251	NZ
SGRQ-C Responder	0,785	0,492	0,744	0,167	0,638
	0,883	0,961	0,879	0,033	0,520
CAT Responder	0,966	0,107	0,280	0,414	0,814
	0,273	0,739	0,836	0,107	0,320
EQ-5D VAS	0,743	0,548	0,714	0,997	NZ
	0,823	0,173	0,509	0,155	NZ
SUE (nicht tödlich)	0,166	0,066	0,049	0,137	NZ
	0,069	0,683	0,965	0,026	NZ
SUE (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	0,298	0,056	0,064	0,453	NZ
	0,691	0,267	0,956	0,037	NZ
Studienabbruch wegen UE	0,293	0,522	0,117	0,404	NZ
	0,069	0,359	0,049	0,671	NZ
Studienabbruch wegen UE ohne Exazerbationen	0,911	0,807	0,152	0,224	NZ
	0,305	0,445	0,037	0,555	NZ
Subgruppen: ^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening ^e Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich NZ=nicht zutreffend					

Für folgende Gruppen der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich in mindestens einem Vergleich ein signifikanter Interaktionstest (p<0,05):

Tabelle 4-163: CTT116855 (IMPACT) FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI und FF/VI - Ergebnisse der signifikanten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-LAMA+LABA-Population

CTT116855 (IMPACT) Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests				
	Subgruppen				
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI FF/UMEC/VI vs. FF/VI	Alter 1 ^a	Alter 2 ^b	Geschlecht ^c	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
				Region ^d	COPD Exazerbationen ^e
Lokale Steroideffekte	0,881	NBB	0,368	0,342	0,406
	0,053	NBB	0,064	0,928	0,024
Pneumonie	0,717	0,794	0,024	0,186	0,554
	0,652	0,270	0,133	0,934	0,255
Subgruppen: ^a <65; ≥65; ^b ≤64; 65-74; 75-84; ≥85; ^c Männlich; Weiblich ^d Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^e <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening					
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich					

CTT116855 (IMPACT) Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests					
	Subgruppen					
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI FF/UMEC/VI vs. FF/VI	Eosinophilen- spiegel im Blut zu Baseline ^a	BMI 1 ^b	BMI 2 ^c	Raucherstatus ^d	Pneumonien ^e	GOLD Kriterien ^f
	Lokale Steroideffekte	0,438	0,639	0,053	0,464	0,003
0,708		0,468	0,333	0,281	0,083	0,614
Pneumonie	0,490	NBB	0,859	0,279	0,612	NBB
	0,747	NBB	0,659	0,141	0,126	0,500
Subgruppen: ^a Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline <0,15 10 ⁹ /L; Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline ≥0,15 10 ⁹ /L ^b ≤21 kg/m ² ; >21 kg/m ² ; ^c <25 kg/m ² ; ≥25 kg/m ² ^d aktuelle Raucher; ehemalige Raucher ^e Pneumonie in der Vergangenheit; keine Pneumonie in der Vergangenheit ^f Gold Kriterium=1; Gold Kriterium=2; Gold Kriterium=3; Gold Kriterium=4						
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich						

Tabelle 4-164: CTT116853 (FULFIL) FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR nach 24 Wochen - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-LAMA+LABA-Population

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA			
	Subgruppen			
CTT116853 (FULFIL)			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
SUE tödlich	NB	NB	NB	NB
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	NBB	NBB	0,445	NBB
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	NB	NB	NB	NB
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	0,448	0,081	0,473	0,484
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	NBB	0,021	0,447	0,328
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	NBB	NBB	0,732	NBB
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	0,075	0,032	0,553	0,196
TDI	0,692	0,759	0,527	0,713
E-RS Responder	0,483	0,757	0,645	0,293
PGR	0,060	0,584	0,301	0,319
SGRQ-C Responder	0,197	0,758	0,176	0,060
CAT Responder	0,078	0,837	0,327	0,975
EQ-5D VAS	0,550	0,994	0,115	0,008
SUE (nicht tödlich)	0,844	0,604	0,781	0,112
SUE (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	0,565	NBB	NBB	0,243
Studienabbruch wegen UE	NB	NB	NB	NB
Studienabbruch wegen UE ohne Exazerbationen	NB	NB	NB	NB
Subgruppen:	^a <65; ≥65 ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening			

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA			
	Subgruppen			
CTT116853 (FULFIL)			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
<p>p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NB=nicht berechnet (<10 Ereignisse in den Subgruppen) NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich NZ=nicht zutreffend</p>				

Für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der CTT116853 (FULFIL) wurden wegen zu geringer Fallzahlen und wie in Kapitel 4.3.1.3.2.1.14.6 ausführlicher erläutert, nur für Kardiovaskuläre Ereignisse Subgruppenauswertungen durchgeführt – die entsprechenden Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-165: CTT116853 (FULFIL) FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR nach 24 Wochen - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-LAMA+LABA-Population

Studie Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA			
	Subgruppen			
CTT116853 (FULFIL)			Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	COPD Exazerbationen ^d
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,994	NBB	NBB	0,242
<p>Subgruppen: ^a <65; ≥65; ^b Männlich; Weiblich ^c Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt ^d <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening</p>				
<p>p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen war keine valide Schätzung der Interaktion möglich</p>				

Für die Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) wurden, basierend auf der relevanten ITT-LAMA+LABA-Population 534 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests durchgeführt. In insgesamt 217 Fällen, überwiegend bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in 192 Fällen bei CTT116855 (IMPACT), war die Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht möglich.

Von den insgesamt 317 berechenbaren Interaktionstests resultierten 16 (5,0%) in p-Werten kleiner als 0,05 (13 von 272 in CTT116855 (IMPACT), 3 von 45 in CTT116853 (FULFIL)). Unter Berücksichtigung der multiplen Testproblematik ist weder insgesamt, noch in einer der beiden Studien eine auffällige Häufung von statistisch signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$), die über die statistische Erwartung hinausgeht, festzustellen.

Von den 16 Subgruppenauswertungen die einen Interaktionstest mit $p < 0,05$ aufwiesen, zeigte sich in folgenden 5 Fällen weder in der Gesamtpopulation noch in einer der Subgruppen ein signifikanter Effekt.

- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI;
Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich);
Subgruppe: Region
- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbation;
Subgruppe: COPD Exazerbation
- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen;
Subgruppe: Region
- Studie: CTT116853 (FULFIL); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR;
Endpunkt: Moderate COPD Exazerbation (Jahresrate);
Subgruppe: Geschlecht
- Studie: CTT116853 (FULFIL); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR;
Endpunkt: Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate);
Subgruppe: Geschlecht

Aus diesen Fällen lässt sich kein Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation ableiten.

Von den 11 verbleibenden Subgruppenauswertungen, zeigte sich in folgenden 2 Fällen ein in beiden Subgruppenkategorien und in der Gesamtpopulation gleichgerichteter Effekt:

- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: Moderate COPD Exazerbation (Jahresrate);
Subgruppe: Alter
- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: SGRQ-C Responder;
Subgruppe: COPD Exazerbation

Dabei traten in beiden Fällen in jeweils einer Subgruppenkategorie und in der Gesamtpopulation, signifikante Behandlungsunterschiede auf. Es handelt sich hierbei quantitative Effektmodifikationen die keine relevanten Effektmodifikationen darstellen.

In den verbleibenden 9 Subgruppenauswertungen, davon 8 bei der Studie CTT116855 (IMPACT) und eine bei der Studie CTT116853 (FULFIL), für die kein gleichgerichteter Effekt in den Subgruppen festgestellt wurde, lag jeweils ein signifikanter Effekt in einer Subgruppenkategorie vor. Dieser hatte stets die gleiche Effektrichtung wie der in der Gesamtpopulation nicht signifikante Effekt. In 4 Fällen war dies ein Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI, in 3 Fällen zugunsten von FF/VI und in 2 Fällen zugunsten von UMEC/VI.

Bei den folgenden vier Subgruppenauswertungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für FF/UMEC/VI in einer Subgruppenkategorie:

- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: Moderate COPD Exazerbation (Anteil);
Subgruppenkategorie: Alter ≥ 65 Jahre
- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI;
Endpunkt: Moderate COPD Exazerbation (Jahresrate);
Subgruppenkategorie: Alter ≥ 65 Jahre
- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI;
Endpunkt: Schwere COPD Exazerbation (Jahresrate);
Subgruppenkategorie: Patienten mit ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation
- Studie: CTT116853 (FULFIL); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR;
Endpunkt: EQ-5D VAS;
Subgruppenkategorie: Patienten mit < 2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation

Bei den drei Subgruppenauswertungen bei denen sich in einer Subgruppenkategorie ein signifikanter Vorteil für FF/VI zeigte, handelt es sich um:

- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich);
Subgruppenkategorie: Patienten mit < 2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation
- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen;
Subgruppenkategorie: Region (Rest der Welt)

- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI;
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte;
Subgruppenkategorie: Patienten mit <2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation

Bei den folgenden Fällen trat ein signifikanter Effekt zugunsten von UMEC/VI in einer Subgruppenkategorie auf:

- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI;
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonie;
Subgruppenkategorie: Geschlecht - männlich
- Studie: CTT116855 (IMPACT); Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI;
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Lokale Steroideffekte;
Subgruppenkategorie: keine Pneumonie in der Vergangenheit

Insgesamt konnten mit den durchgeführten Interaktionstests keine systematischen Effektmodifikationen für die betrachteten Subgruppen in der ITT-LAMA+LABA-Population für die beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) festgestellt werden. Die Anzahl der beobachteten signifikanten Interaktionstests (mit $p < 0,05$) lag exakt bei 5% - und somit in der statistischen Erwartung.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-166: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-167: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-168: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-170: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-171: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-172: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-173: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-174: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden zwei RCTs (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCTs beträgt 24 bzw. 52 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung benutzten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

COPD ist eine Erkrankung, deren Prävalenz mit höherem Alter zunimmt (⁵³Gibson, et al., 2013). Europäische Daten der internationalen BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung

Disease) (⁵⁶Geldmacher, et al., 2008) lassen auf eine zunehmende COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr schließen. Dies begründet die Eingrenzung der eingeschlossenen Studienpopulation auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren in den Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL). In dem deutschen Teil der BOLD-Studie zeigte sich eine höhere Prävalenz der COPD-Schweregrade I und II (nach GOLD-Klassifikation), auch lag die COPD-Prävalenz insgesamt bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Der Anteil an Raucher betrug ca. 20%. In den hier untersuchten Studien handelt es sich bei dem eingeschlossenen Patientengut überwiegend um Patienten des COPD-Schweregrades III. Nach den aktuellen Empfehlungen des GOLD Strategiepapiers, soll bei der Evaluierung des Patienten zuerst die Ermittlung des COPD Schweregrades anhand der Lungenfunktion (FEV_1 in % vom Soll) ermittelt werden. Unabhängig davon, wird die Therapieempfehlung mittels der Vierfeldertafel anhand der Ausprägung der Symptomatik (CAT und/oder mMRC) und der Exazerbationshistorie abgeleitet, worauf die Risikoabschätzung der Patienten in die Gruppen GOLD A-B-C-D beruht (¹¹GOLD, 2018). Diese neue GOLD-Klassifikation löst die frühere Schweregrad-Einteilung (GOLD I-IV) ab, die sich rein an den spirometrischen Befunden (FEV_1) orientierte. Die Geschlechterverteilung entspricht mit jeweils ca. 2/3 männliche Patienten den Ergebnissen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie, ebenso wie die Verteilung des Raucherstatus innerhalb der Studienpopulation.

Die Einschlusskriterien der Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) stimmen mit den Diagnosekriterien der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für COPD (⁵⁹BÄK, et al., 2012) überein, ebenso wie die durchgeführten Analysen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapien. Zudem wurden in den hier untersuchten Studien alle Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen gemäß der in Deutschland für diese Indikation zugelassenen Dosierungen eingesetzt. Die Interventionen, die in den eingeschlossenen Studien stattfanden, entsprechen demzufolge den im Versorgungsalltag üblichen Therapien bei COPD.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LAMA und LABA nicht adäquat behandelt sind, im Vergleich zur ZVT wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht.

In die 52-wöchige Studie CTT116855 (IMPACT) wurden 10.355 Patienten mit instabiler COPD eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI etablierten dualen Kombinationspräparaten (LAMA/LABA bzw. ICS/LABA) hinsichtlich des primären Endpunktes „Exazerbationen“ überlegen ist.

Die 24-wöchige Studie CTT116853 (FULFIL) wurde an 1.810 Patienten (ITT-Population) durchgeführt, um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI einer ICS/LABA-Therapie (BUD/FOR) hinsichtlich der primären Endpunkte FEV₁ und SGRQ-C überlegen ist. In einer Subpopulation (n=410) wurden in dieser Studie darüber hinaus die Langzeit-Effekte über 52-Wochen untersucht.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde für beide Studien eine Subpopulation, bestehend aus LAMA+LABA-vorbehandelten Patienten, herangezogen. Diese Subpopulationen umfassen insgesamt 1.146 Patienten, davon stammen 934 Patienten aus der Studie CTT116855 (IMPACT) und 212 aus der Studie CTT116853 (FULFIL). Aufgrund der 2:2:1-Randomisierung in der Studie CTT116855 (IMPACT) teilen sich diese Patienten wie folgt auf die 3 Behandlungsarme auf: FF/UMEC/VI – n=389 / FF/VI – n=349 / UMEC/VI – n=196. Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) wurden darüber hinaus insgesamt 57 Patienten der relevanten Subpopulation über 52 Wochen behandelt. Beide Studien beinhalten patientenrelevante

Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

In den folgenden Tabellen sind die für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der LAMA+LABA-vorbehandelten Subpopulation der Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-175: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. UMEC/VI (62,5/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 2,60 (0,31; 21,62)	0,376	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 1,18 (0,31; 4,50)	>0,999	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,93 (0,72; 1,19)	0,565	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,95 (0,72; 1,24)	0,703	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,85 (0,52; 1,39)	0,520	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,98 (0,81; 1,17)	0,793	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,00 (0,81; 1,23)	>0,999	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,87 (0,55; 1,38)	0,585	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,80 (0,62; 1,03)	0,081	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,82 (0,62; 1,08)	0,151	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,67 (0,37; 1,20)	0,179	-
TDI²			
TDI ²	MD: -0,28 (-1,01; 0,46)	0,460	-
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	RR: 0,89 (0,65; 1,22)	0,493	-
TDI Responder ² (Definition 2) [2]	RR: 1,12 (0,77; 1,62)	0,613	-
EQ-5D VAS	MD: 0,0 (-2,7; 2,8)	0,982	-
PGR	OR: 1,05 (0,74; 1,50)	0,790	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,78 (0,61; 1,01)	0,064	-
CAT Responder	RR: 0,88 (0,70; 1,10)	0,281	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,92 (0,52; 1,62)	0,752	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,18 (0,61; 2,26)	0,730	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,87 (0,64; 1,19)	0,402	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 0,87 (0,59; 1,29)	0,549	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,41 (0,52; 3,86)	0,625	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,87 (0,53; 1,43)	0,568	-
Okuläre Effekte	RR: 1,01 (0,19; 5,45)	>0,999	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. UMEC/VI (N=196)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 0,84 (0,31; 2,28)	0,790	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR:0,50 (0,03; 8,01)	>0,999	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 0,94 (0,41; 2,19)	>0,999	-
Hypersensitivität	RR: 0,92 (0,47; 1,83)	0,852	-
Lokale Steroideffekte	RR:1,55 (0,83; 2,91)	0,206	-
Pneumonie	RR:1,51 (0,78; 2,93)	0,247	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,94 (0,41; 2,19)	>0,999	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu UMEC/VI (62,5/25 mcg) ² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-LAMA+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=259) vs. UMEC/VI (N=132)) RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 Detaillierte Quellenangaben finden sich bei den einzelnen Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.1			

In den drei Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen konnte jeweils in mindestens einem Endpunkt ein Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI gegenüber UMEC/VI gezeigt werden, d.h. der entsprechende Effektschätzer war kleiner als 1. Keiner der Effekte war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

In der Kategorie „Morbidität“ konnte für alle Exazerbations-Endpunkte Effekte zugunsten von FF/UMEC/VI gezeigt werden; nur beim Endpunkt „Anteil moderate COPD Exazerbation“ war der Effektschätzer 1,00, mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,81 bis 1,23, $p > 0,999$. Außerdem lag ein Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI beim Endpunkt TDI Responder (Definition 1) und zu Ungunsten von FF/UMEC/VI bei den Endpunkten TDI Responder

(Definition 2), TDI-Veränderung und PGR vor. Beim Endpunkt EQ-5D VAS lag die mittlere Differenz bei 0.

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 37% Respondern bezüglich der SGRQ-C-Veränderung, im Vergleich zu 29% unter UMEC/VI (RR: 0,78, 95% KI: (0,61; 1,01); p=0,064). Außerdem kam es unter FF/UMEC/VI zu 41% Respondern bezüglich der CAT-Veränderung im Vergleich zu 36% unter UMEC/VI (RR: 0,88, 95% KI: (0,70; 1,10), p=0,281).

In der Kategorie „Nebenwirkung“ zeigten sich Effekte zugunsten von FF/UMEC/VI bei den Endpunkten „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Exazerbation“; beim Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen“ zeigte sich ein Effekt zu Ungunsten von FF/UMEC/VI. Außerdem wurden positive Effekte von FF/UMEC/VI in einigen Endpunkten bei den „Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse“ beobachtet. Dazu zählen: Kardiovaskuläre Ereignisse, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, Hyperglykämie/neu auftretender Diabetes Mellitus, Hypersensitivität und Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien).

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Ungunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI.

Für den deutschen Versorgungskontext konnte, auf Grund der in dieser Studie beobachteten geringen Anzahl schwerer COPD Exazerbationen die zur Hospitalisierung führten (11 Patienten im FF/UMEC/VI- und 8 Patienten im UMEC/VI-Behandlungsarm) für die kleine Subpopulation der deutschen Patienten keine valide Einschätzung abgeleitet werden.

Tabelle 4-176: CTT116855 (IMPACT): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. FF/VI (100/25 mcg) in der ITT-LAMA+LABA-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 2,40 (0,48; 11,93)	0,283	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 1,26 (0,40; 3,92)	0,777	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 0,84 (0,68; 1,03)	0,100	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 0,79 (0,63; 0,99)	0,042	gering
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 1,11 (0,70; 1,77)	0,648	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,98 (0,84; 1,14)	0,825	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,94 (0,79; 1,11)	0,501	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,24 (0,80; 1,93)	0,390	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,76 (0,62; 0,94)	0,012	gering
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,72 (0,58; 0,90)	0,005	beträchtlich
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,04 (0,62; 1,76)	0,875	-
TDI ²	MD: 0,22, (-0,40; 0,84)	0,492	-
TDI Responder ² (Definition 1) [1]	RR: 0,84 (0,64; 1,10)	0,208	-
TDI Responder ² (Definition 2) [2]	RR: 0,93 (0,67; 1,30)	0,744	-
EQ-5D VAS	MD: 0,2 (-2,1; 2,5)	0,875	-
PGR	OR: 0,95 (0,71; 1,27)	0,720	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,78 (0,64; 0,97)	0,028	gering
CAT Responder	RR: 0,90 (0,75; 1,08)	0,256	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,07 (0,65; 1,77)	0,890	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,32 (0,75; 2,32)	0,367	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 1,15 (0,86; 1,53)	0,407	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,04 (0,73; 1,47)	0,837	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,40 (0,61; 3,18)	0,526	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: 0,30 (0,03; 2,86)	0,349	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,00 (0,65; 1,56)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: 0,90 (0,23; 3,56)	>0,999	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: 2,24 (0,71; 7,09)	0,184	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: 0,45 (0,04; 4,93)	0,605	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR:0,90 (0,06; 14,29)	>0,999	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: 1,68 (0,72; 3,92)	0,290	-
Hypersensitivität	RR: 1,97 (0,95; 4,11)	0,071	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,23 (0,76; 1,98)	0,433	-
Pneumonie	RR: 1,29 (0,77; 2,15)	0,404	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: 0,79 (0,40; 1,56)	0,588	-
Tremor	RR: 0,90 (0,06; 14,29)	>0,999	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-

CTT116855 (IMPACT) - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=389) vs. FF/VI (N=349)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu FF/VI (100/25 mcg) ² TDI Auswertungen basieren auf der ITT-LAMA+LABA-TDI-Population (FF/UMEC/VI (N=259) vs. FF/VI (N=240)) RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 Detaillierte Quellenangaben finden sich bei den einzelnen Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.1			

Bei vier von 37 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu ICS/LABA (FF/VI). In den beiden Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität konnte jeweils in mindestens einem Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit von FF/UMEC/VI demonstriert werden. In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen kam es zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI.

In der Kategorie „Morbidität“ konnte für insgesamt 3 Exazerbations-Endpunkte eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten um 21% (Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation: HR: 0,79; 95% KI (0,63; 0,99); p=0,042), 24% (Jahresrate moderate Exazerbation: RR: 0,72; 95% KI (0,58; 0,90); p=0,005) und 28% (Jahresrate moderate/schwere Exazerbation: RR: 0,76; 95% KI (0,62; 0,94); p=0,012) durch FF/UMEC/VI - im Vergleich zu FF/VI - gezeigt werden.

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 37% Respondern bezüglich einer relevanten SGRQ-C-Veränderung, im Vergleich zu 29% unter FF/VI (RR: 0,78; 95% KI (0,64; 0,97); p=0,028).

Für den deutschen Versorgungskontext konnte, auf Grund der in dieser Studie beobachteten geringen Anzahl schwerer COPD Exazerbationen die zur Hospitalisierung führten (11 Patienten im FF/UMEC/VI und 8 Patienten im FF/VI Behandlungsarm) für die kleine Subpopulation der deutschen Patienten keine valide Einschätzung abgeleitet werden.

Tabelle 4-177:CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,49 (0,74; 3,03)	0,267	
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 1,48 (0,70; 3,14)	0,306	
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: 0,40 (0,02; 7,29)	0,535	
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,29 (0,69; 2,40)	0,462	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,36 (0,70; 2,66)	0,437	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 0,86 (0,12; 5,99)	>0,999	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,42 (0,72; 2,78)	0,309	-
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,45 (0,71; 2,98)	0,310	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 0,97 (0,14; 6,95)	0,975	-

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
TDI	MD: 1,52 (0,73; 2,32) Hedges' g ³ : 0,548 (0,267; 0,830)	<0,001	beträchtlich
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 0,62 (0,44; 0,88)	0,005	beträchtlich
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 0,58 (0,38; 0,89)	0,012	beträchtlich
E-RS Gesamt. Responder	RR: 0,84 (0,49; 1,44)	0,608	-
EQ-5D VAS ²	MD: 0,782 (-0,2; 8,1)	0,061	-
PGR	OR: 0,42 (0,24; 0,72)	0,002	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,94 (0,67; 1,31)	0,778	-
CAT Responder	RR: 0,95 (0,70; 1,30)	0,782	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 1,07 (0,30; 3,89)	>0,999	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 1,07 (0,30; 3,89)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,98 (0,37; 2,61)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 1,03 (0,32; 3,28)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: 1,15 (0,26; 5,00)	>0,999	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,11 (0,43; 2,86)	>0,999	-
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-

CTT116853 (FULFIL) - 24 Wochen - ITT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=114) vs. BUD/FOR (N=98)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: NBB	NBB	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: NBB	NBB	-
Hypersensitivität	RR: NBB	NBB	-
Lokale Steroideffekte	RR: 1,15 (0,26; 5,00)	>0,999	-
Pneumonie	RR: NBB	NBB	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: NBB	NBB	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg) – 24 Wochen ² Der EQ-5D VAS wurde nur zu Baseline und an Woche 12 erhoben ³ Eigene Berechnung basierend auf LS Mittelwert und SE RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 Detaillierte Quellenangaben finden sich bei den einzelnen Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.1			

Bei der Studie CTT6853 (FULFIL) zeigten sich nach 24 Wochen bei vier von 37 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu ICS/LABA (BUD/FOR). Bei allen anderen Endpunkten lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien vor. Die statistisch signifikante Überlegenheit von FF/UMEC/VI konnte in der Endpunktkategorie Morbidität in den Endpunkten TDI und PGR demonstriert werden.

Ein statistisch signifikanter Effekt lag bei allen drei Operationalisierungen des TDI-Endpunkts vor (MD: 1,52; 95% KI: (0,73; 2,32), $p < 0,001$). Dieser Effekt ist unter Anwendung der Relevanzschwelle von 0,2 für Hedges' g auch als klinisch relevant einzuschätzen (Hedges' g :

0,548; 95% KI: (0,267; 0,830)). Der subjektive Gesundheitszustand, gemessen mit dem patientenrelevanten Endpunkt PGR, verbesserte sich unter einer 24-wöchigen Therapie mit FF/UMEC/VI bei 73% der Patienten, im Vergleich zu 54% unter BUD/FOR (OR=0,42; 95% KI (0,24; 0,72), p=0,002).

Für den deutschen Versorgungskontext konnte, auf Grund der in dieser Studie beobachteten geringen Anzahl schwerer COPD Exazerbationen die zur Hospitalisierung führten je ein Patient unter FF/UMEC/VI und BUD/FOR nach 24 Wochen) für die kleine Subpopulation der deutschen Patienten keine valide Einschätzung abgeleitet werden.

Tabelle 4-178: CTT116853 (FULFIL): FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) vs. BUD/FOR (400/12 mcg) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: NBB	NBB	-
Morbidität			
Exazerbationen			
Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation	HR: 1,30 (0,41; 4,16)	0,660	-
Zeit bis zur ersten moderaten COPD Exazerbation	HR: 1,70 (0,48; 5,97)	0,407	-
Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation	HR: NBB	NBB	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 1,62 (0,62; 4,24)	0,369	-
Moderate COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: 2,03 (0,70; 5,83)	0,216	-
Schwere COPD Exazerbationen (Anteil)	RR: NBB	NBB	-
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,16 (0,41; 3,31)	0,780	-

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Moderate COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: 1,36 (0,44; 4,19)	0,587	-
Schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)	Rate Ratio: NBB	NBB	-
TDI			
TDI	MD: 2,07 (-0,18; 4,32)	0,071	-
TDI Responder (Definition 1) [1]	RR: 0,48 (0,21; 1,06)	0,094	-
TDI Responder (Definition 2) [2]	RR: 0,46 (0,19; 1,14)	0,091	-
E-RS Gesamt. Responder	RR: 0,16 (0,02; 1,21)	0,054	-
EQ-5D VAS	MD: -3,3 (-16,3; 9,8)	0,615	-
PGR	OR: 0,34 (0,10; 1,17)	0,087	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SGRQ-C Responder	RR: 0,71 (0,32; 1,56)	0,410	-
CAT Responder	RR: 0,61 (0,26; 1,42)	0,262	-
Nebenwirkungen			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,90 (0,14; 5,96)	>0,999	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen	RR: 0,90 (0,14; 5,96)	>0,999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 0,68 (0,17; 2,75)	0,697	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen	RR: 0,90 (0,20; 4,09)	>0,999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Adrenale Suppression	RR: NBB	NBB	-
Anticholinerges Syndrom	RR: NBB	NBB	-
Asthma/Bronchospasmus	RR: NBB	NBB	-
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 1,80 (0,50; 6,50)	0,476	-

CTT116853 (FULFIL) - 52 Wochen - EXT-LAMA+LABA-Population: FF/UMEC/VI (N=30) vs. BUD/FOR (N=27)			
Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Okuläre Effekte	RR: NBB	NBB	-
Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen	RR: NBB	NBB	-
Auswirkungen auf den Kaliumspiegel	RR: NBB	NBB	-
Gastrointestinale Obstruktion	RR: NBB	NBB	-
Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus	RR: NBB	NBB	-
Hypersensitivität	RR: NBB	NBB	-
Lokale Steroideffekte	RR: NBB	NBB	-
Pneumonie	RR: NBB	NBB	-
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonien)	RR: NBB	NBB	-
Tremor	RR: NBB	NBB	-
Harnretention	RR: NBB	NBB	-
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg) im Vergleich zu BUD/FOR (400/12 mcg) – 52 Wochen RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) PGR=Subject Global Rating of Change in COPD Severity [1] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [2] Responder = Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 2 Detaillierte Quellenangaben finden sich bei den einzelnen Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.1			

Aufgrund der geringen Fallzahl von 57 Patienten in dieser Subpopulation sind die Aussagen zu den Therapieeffekten mit einer großen Unsicherheit behaftet. Erwartungsgemäß kam es bei keinem der Endpunkte zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR.

In den beiden Endpunktkategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen konnte für die meisten Endpunkte ein Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI gegenüber BUD/FOR gezeigt werden, d.h. der entsprechende Effektschätzer war kleiner als 1.

In der Kategorie „Morbidity“ konnte ein Effekt zugunsten von FF/UMEC/VI im Endpunkt TDI (MD: 2,07 (-0,18; 4,32), $p=0,071$) aufgezeigt werden. Außerdem, lag ein positiver Effekt beim Endpunkt E-RS gesamt Respondern (RR: 0,16 (0,02; 1,21), $p=0,054$) und im Endpunkt PGR (OR: 0,34 (0,10; 1,17), $p=0,087$) vor. Bei den anderen Morbiditäts-Endpunkten wurden statistisch nicht signifikante Effekte zu Ungunsten von FF/UMEC/VI beobachtet.

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI nach 52 Wochen zu 37% Respondern bezüglich der SGRQ-C-Veränderung, im Vergleich zu 26% unter BUD/FOR (RR: 0,71 95% KI: (0,32; 1,56); $p=0,410$). Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den Respondern bezüglich der CAT-Veränderung. Hier kam es unter FF/UMEC/VI zu 37% Respondern im Vergleich zu 22% unter BUD/FOR (RR: 0,61 95% KI (0,26; 1,42), $p=0,262$).

In der Kategorie „Nebenwirkung“ zeigt sich eine positive Tendenz für FF/UMEC/VI für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“, „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbation“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Exazerbation“.

Für den deutschen Versorgungskontext konnte, auf Grund der in der relevanten Subpopulation insgesamt nur 15 deutschen Patienten, keine valide Einschätzung zu dem Endpunkt „schwere COPD Exazerbationen die zur Hospitalisierung führten“ abgeleitet werden. Bei den 15 deutschen Patienten kam es zu keiner schwere COPD Exazerbation, die zur Hospitalisierung führten

Zusammenfassend zeigt sich folgendes Bild:

In der 52-wöchigen Überlegenheitsstudie CTT116855 (IMPACT) konnte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität ein statistisch signifikanter Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber ICS/LABA (FF/VI) gezeigt werden. Die signifikanten positiven Effekten zeigten sich in der Kategorie Morbidität bei den Endpunkten „Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation“, „Jahresrate moderater Exazerbation“ und „Jahresrate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen“, in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den „SGRQ-C Responder“.

In der 24- bzw. 52-wöchigen CTT116853-Studie (FULFIL) konnte nach 24 Wochen in der Endpunktkategorie Morbidität bei den Endpunkten TDI und PGR ein signifikanter Vorteil von FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR gezeigt werden.

Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigte sich bei den patientenrelevanten Endpunkten, bei denen in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI gezeigt wurde, ein ähnliches Bild bezüglich des therapeutischen Effektes von FF/UMEC/VI: So war der Effektschätzer im

Vergleich zu FF/VI beim Endpunkt SGRQ-C (RR: 0,78) identisch mit dem Effektschätzer im Vergleich zu UMEC/VI. Auch die anderen Effektschätzer zeigten eine vergleichbare Größenordnung – allerdings kam es aufgrund der kleineren Fallzahl im UMEC/VI-Kontrollarm zu größeren Konfidenzintervallen und somit zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-179: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (ohne vorherige Dreifachtherapie aus ICS+LABA+LAMA)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

(„Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-180: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
RCT			
CTT116855 (IMPACT)	ja (⁴ GSK, 2018)	clinicaltrials.gov: NCT02164513 (⁴⁰ ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2013-003075-35 (⁴¹ EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2013-003075-35-NL (⁴² ICTRP, 2015) NCT02164513 (⁴³ ICTRP, 2018) PER-042-14 (⁴⁴ ICTRP, 2018) RBR-4sxpff (⁴⁵ ICTRP, 2018) PharmNet.Bund: 2013-003075-35 (⁴⁶ PharmNet.Bund, 2017)	ja (⁵¹ Lipson, et al., 2018)
CTT116853 (FULFIL)	ja (⁵ GSK, 2016)	clinicaltrials.gov: NCT02345161 (⁴⁷ Clinicaltrials.gov, 2018) EU-CTR: 2013-003073-10 (⁴⁸ EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2013-002239-44-DE (⁴⁹ ICTRP, 2014) PharmNet.Bund: 2013-003073-10_04-2016 (⁵⁰ PharmNet.Bund, 2016)	ja (⁵² Lipson, et al., 2017)

4.7 Referenzliste

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

1. EMA, European Medicines Agency. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Trelegy Ellipta CHMP EPAR) 2017 12.11.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004363/human_med_002191.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Trelegy Ellipta 2018 12.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021883>.

3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-025. 2018 01.06.2018.

4. GSK, GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease ((Study Report, CTT116855). 2018 10.01.2018.

5. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (Clinical Study Report CTT116853). 2016 03.10.2016.

6. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: CTT116853; Population: Intent-to-Treat. 2017 21.03.2017.

7. EC EC. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 31.10.2018 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2017)7744(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Trelegy Ellipta - Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol“. 2018 31.10.2018.

8. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-097 am 07.10.2015. 2015 13.11.2015.

9. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan (RAP) for a phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (GSK2834425 (GSK573719+GW642444+GW685698)). 2017 14.07.2017.

10. GSK, GlaxoSmithKline. Supplementary Reporting and Analysis Plan for CTT116853: a Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (CTT116853). 2016 06.05.2016.

11. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report 2018 2018 23.01.2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

12. Jones PW; Beeh KM; Chapman KR; Decramer M; Mahler DA; Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014; 189(3): 250-5.

13. Cazzola M; MacNee W; Martinez F; Rabe KF; Franciosi L; Barnes P, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. European Respiratory Journal. 2008; 31(2): 416-69.

14. EMA, European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2012 30.05.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.

15. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium/Vilanterol 2015 10.12.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf.

16. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 148 - Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012 06.02.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

17. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 355 - Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (2) 2016 18.01.2016. Available from: https://www.iqwig.de/download/A15-45_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

18. Mahler DA; Witek Jr TJ. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2005; 2(1): 99-103.

19. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 137 - Tiotropiumbromid bei COPD 2012 19.12.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.

20. Mahler DA; Ward J; Fierro-Carrion G; Waterman LA; Lentine TF; Mejia-Alfaro R, et al. Development of self-administered versions of modified baseline and transition dyspnea indexes in COPD. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2004; 1(2): 165-72.

21. GSK, GlaxoSmithKline. Beratungsanfrage Studien COPD, BDI-TDI SAC. 2016 15.07.2016.

22. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2016-B-102 Umeclidinium/Vilanterol zur Behandlung der mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. 2016 23.08.2016.

23. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 632 Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A18-15) 2018 01.06.2018. Available from: <https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html>.

24. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 248 - Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2014 15.1.2017. Available from: https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

25. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol CTT116853, Population Intent-to-Treat, Table 1, Summary of SAC TGI Score by Visit. 2017 16.03.2017.

26. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for CTT116853: Post-hoc Analysis to Define the Threshold for Responder and to Determine the Minimal Important Difference (MID) for Self-administered Computerized Version of BDI-TDI (SAC BDI-TDI) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (RAP). 2017 14.02.2017.
27. EXACT®, EXACT-Pro Initiative®. Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS™) in COPD (E-RS™: COPD)* USER MANUAL (Version 5.0) 2016 05.04.2016. Available from: <http://www.exactproinitiative.com/>.
28. Leidy NK; Murray LT. Patient-reported outcome (PRO) measures for clinical trials of COPD: the EXACT and E-RS. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013; 10(3): 393-8.
29. Leidy NK; Murray LT; Monz BU; Nelsen L; Goldman M; Jones PW, et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT-Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. Respiratory research. 2014; 15(1): 124.
30. Leidy N; Sexton C; Jones P; Notte S; Monz B; Nelsen L, et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. Thorax. 2014; 69(5): 424-30.
31. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 337 - Tiotropium/Olodaterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A15-31) 2015 16.11.2015. Available from: https://www.iqwig.de/download/A15-31_Tiotropium-Olodaterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tiotropium/Olodaterol 2016 09.02.2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3575/2016-02-04_AM-RL-XII_Tiotropium_Olodaterol_2015-08-15-D-175_TrG.pdf.
33. Pickard AS; Wilke C; Jung E; Patel S; Stavem K; Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. Respiratory medicine. 2008; 102(4): 519-36.
34. Jones PW; Quirk FH; Baveystock CM; Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis. 1992; 145(6): 1321-7.

35. Dodd JW; Hogg L; Nolan J; Jefford H; Grant A; Lord VM, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax*. 2011; 66(5): 425-9.

36. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for a Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twicedaily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (GSK2834425 (GSK573719+GW642444+GW685698)). 2016 03.05.2016.

37. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 2017 11.07.2017. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

38. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for CTT116855 German Value Dossier (GSK2834425 (GSK573719+GW642444+GW685698), RAP). 2017 31.07.2017.

39. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for CTT116853 German Value Dossier (GSK2834425). 2016 09.06.2016.

40. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Dose Combination (FDC) of FF/UMEC/VI With the FDC of FF/VI and UMEC/VI; Administered Once-daily Via a Dry Powder Inhaler (DPI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT02164513) 2018 24.09.2018. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164513?term=umeclidinium+OR+ume...>

41. EUCTR, EU Clinical Trials Register, phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination fluticasone furoate/ umeclidinium/vi... (2013-003075-35) 2014 24.09.2018. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003075-35+>.

42. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. (EUCTR2013-003073-10-IT) 2015 24.09.2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003073-10-IT>.

43. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Phase III, 52 Week, Randomized, Double-blind, 3-arm Parallel Group Study, Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Triple Combination FF/UMEC/VI With the Fixed Dose Dual Combinations of FF/VI and UMEC/VI, All administered Once-daily in the Morning Via a Dry Powder Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT02164513) 2018 24.09.2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164513>.

44. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. AND TOLERABILITY OF THE FIXED DOSE TRIPLE COMBINATION FF/UMEC/VI WITH THE FIXED DOSE DUAL COMBINATIONS OF FF/VI AND UMEC/VI, ALL ADMINISTERED ONCE-DAILY IN THE MORNING VIA A DRY POWDER INHALER IN SUBJECTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (PER-042-14) 2018 24.09.2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-042-14>.

45. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. CTT116855 A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (RBR-4sxpff) 2018 24.09.2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4sxpff>.

46. PharmNet.Bund. 2013-003075-35 A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination fluticasone furoate/ umeclidinium/vilanterol, with the fixed dose dual combinations of fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease 2017 24.09.2018. Available from: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>.

47. Clinicaltrials.gov. Comparison Study Between the Fixed Dose Triple Combination of Fluticasone Furoate/ Umeclidinium/ Vilanterol Trifenatate (FF/UMEC/VI) With Budesonide/Formoterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT02345161) 2018 24.09.2018. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345161?term=umeclidinium+OR+ume...>

48. EUCTR, EU Clinical Trials Register,. A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix... (013-003073-10) 2014 24.09.2018. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003073-10>.

49. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2 (EUCTR2013-002239-44-DE) 2014 24.09.2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002239-44-DE>.

50. PharmNet.Bund. 2013-003073-10 A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. 2016 24.09.2018. Available from: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>.

51. Lipson DA; Barnhart F; Brealey N; Brooks J; Criner GJ; Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(18): 1671-80.

52. Lipson DA; Barnacle H; Birk R; Brealey N; Locantore N; Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2017; (ja).

53. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: CTT116855; Population: LAMA+LABA (3 days prior to Screening). 2018 24.08.2018.

54. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: CTT116853; Population: LAMA+LABA (3 days prior to Screening) 2018 28.09.2018.

55. Gibson GJ; Lodenkemper R; Lundbäck B; Sibille Y. Chronic obstructive pulmonary disease (chapter 13). *Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book*: European Respiratory Society; 2013.

56. Geldmacher H; Biller H; Herbst A; Urbanski K; Allison M; Buist AS, et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008; 133(50): 2609-14.

57. Buist AS; McBurnie MA; Vollmer WM; Gillespie S; Burney P; Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*. 2007; 370(9589): 741-50.

58. Lamprecht B; McBurnie MA; Vollmer WM; Gudmundsson G; Welte T; Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139(4): 752-63.

59. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD - Langfassung Version 1.9 Januar 2012, basierend auf der Fassung vom Februar 2006 (AWMF-Reg-Nr. nv1/003) 2012 20.09.2017. Available from: <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de>.

60. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: CTT116855; Population: ICS+LABA or LAMA+LABA (3 days prior to Screening). 2018 23.07.2018.

61. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: CTT116853; Population: ICS+LABA or LAMA+LABA, excluding BUD+FOR (3 days prior to Screening). 2018 22.08.2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-181: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	24.09.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees	1526
2	fluticasone* or *685698* or "397864-44-7"	677
3	#1 or #2	2092
4	umec* or "869113-09-7" or *573719	294
5	vilanterol* or *642444 or "503068-34-6"	455
6	#3 and #4 and #5	24
7	fluticasone*umeclidinium*vilanterol or "gsk2834425" or "FF*UMEC*VI"	64
8	#6 or #7	65

Tabelle 4-182: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	24.09.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'fluticasone furoate'/exp	745
2	fluticasone* OR gw*685698 OR '397864-44-7':rn	16937
3	#1 OR #2	16937
4	'umeclidinium'/exp	397
5	umec* OR gsk*573719 OR '869113-09-7':rn	668
6	#4 OR #5	668
7	'vilanterol'/exp	473
8	vilanterol* OR gw*642444 OR '503068-34-6':rn	922
9	#7 OR #8	927
10	#3 AND #6 AND #9	222
11	'fluticasone furoate plus umeclidinium plus vilanterol'	32
12	gsk*2834425 OR 'FF/UMEC/VI'	19
13	#11 OR #12	41
14	#10 OR #13	223

Tabelle 4-183: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	24.09.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "Fluticasone"[MeSH Terms]	3093
2	"fluticasone*" [All Fields] OR "gw685698" [All Fields] OR "397864-44-7" [All Fields]	4247
3	#1 OR #2	4247
4	"GSK573719" [Supplementary Concept]	98
5	"umeclidinium*" [All Fields] OR "umec*" [All Fields] OR "gsk573719" [All Fields] OR "869113-09-7" [All Fields]	182
6	#4 OR #5	182
7	"vilanterol" [Supplementary Concept]	155
8	"vilanterol*" [All Fields] OR "gw642444" [All Fields] OR "503068-34-6" [All Fields]	292
9	#7 OR #8	292
10	#3 AND #6 AND #9	34
11	"FF/UMEC/VI" [All Fields] OR "gsk2834425" [All Fields]	5
12	#10 OR #11	34

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-184: Suchstrategie in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) nach FF/UMEC/VI

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.09.2018
Suchstrategie	Advanced Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol OR FF/UMEC/VI OR gsk2834425 [Other Terms]
Treffer	89

Tabelle 4-185: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach FF/UMEC/VI

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	24.09.2018
Suchstrategie	Basic Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR "fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol" OR "FF/UMEC/VI" OR gsk2834425
Treffer	41

Tabelle 4-186: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach FF/UMEC/VI

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	24.09.2018
Suchstrategie	Basic Search: umeclidinium OR umec OR gsk573719 OR 869113-09-7 OR fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol OR FF/UMEC/VI OR gsk2834425
Treffer	132

Tabelle 4-187: Suchstrategie in PharmNet.Bund nach FF/UMEC/VI

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	24.09.2018
Suchstrategie	?umec? [Textfelder] ODER ?573719? [Textfelder] ODER 869113-09-7 [CAS-number] ODER ?2834425? [Textfelder]
Treffer	27

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-188: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nr.	Autoren / Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
1	Bremner, P. R., Birk, R., Brealey, N., Ismaila, A. S., Zhu, C. Q. and Lipson, D. A.	Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study	Respiratory Research (2018) 19:19	E3
2	Karur, P. and Singh, D.	Optimum treatment for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation prevention	Annals of Translational Medicine 2016;4(24):531	A1
3	NCT02729051	Comparative Study of Fluticasone Furoate (FF)/Umeclidinium Bromide (UMEC)/ Vilanterol (VI) Closed Therapy Versus FF/VI Plus UMEC Open Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E3
4	NCT02731846	A Study Comparing the Closed Triple Therapy, Open Triple Therapy and a Dual Therapy for Effect on Lung Function in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E6
5	NCT03478683	A Randomized Study, Comparing Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Single Inhaler Triple Therapy, Versus Multiple Inhaler Therapy (Budesonide/Formoterol Plus Tiotropium) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E6
6	NCT03467425	INTREPID: investigation of TRELEGY Effectiveness: usual Practice Design	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-189: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT02552160	DETECT-Register DocumEnTation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552160	E5
2	NCT03162055	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combination Relative to Umeclidinium/Vilanterol Fixed-dose Combination Over 24 Weeks in Patients With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162055	E2
3	NCT03645434	A Single Inhalation Dose Study to Assess Efficacy, Pharmacokinetics (PK), Safety and Tolerability of AZD8871 in Patients With Long-term Lung Diseases	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645434	E6
4	NCT03333018	A Drug Utilisation Post-authorisation Study of New Users of Acridinium Bromide (Monotherapy or in Combination)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333018	E5
5	NCT03290287	Acridinium Bromide Post-Authorisation Safety Study to Evaluate the Risk of Cardiovascular Endpoints	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290287	E5
6	NCT03662711	Inhaled Long-acting Bronchodilators With or Without Inhaled Glucocorticosteroids for Preventing Hospitalizations and Death in Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662711	E2

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
7	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating The Safety And Tolerability Of GSK573719 In Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475436	E1
8	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515502	E6
9	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made With Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732472	E6
10	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study With Inhaled GSK573719 and Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803673	E1
11	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA)Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976144	E1
12	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013974	E1
13	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030965	E6
14	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950807	E6
15	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128634	E1
16	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110018	E1
17	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675	E6

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
18	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521377	E1
19	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388	E2
20	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362257	E1
21	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316913	E2
22	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316887	E2
23	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316900	E2
24	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387230	E6
25	NCT01313637	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313637	E2
26	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372410	E6
27	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660	E6

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
28	NCT01313650	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313650	E2
29	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444	E6
30	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator From 2 Configurations a Dry Powder Inhaler	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521390	E1
31	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653483	E1
32	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702363	E2
33	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520	E6
34	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577680	E1
35	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571999	E1
36	NCT01641692	A 3-period Crossover Study With GSK573719 as Monotherapy in Adult Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641692	E1
37	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624	E1
38	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636713	E2

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
39	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480	E6
40	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894386	E1
41	NCT02119286	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119286	E6
42	NCT01957163	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163	E6
43	NCT01934153	Characterization of Exposure From Topical Administration of ¹⁴ C Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934153	E1
44	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764	E6
45	NCT01822899	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899	E6
46	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410	E6

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
47	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777334	E2
48	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772147	E6
49	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772134	E6
50	NCT01899638	Pharmacokinetics Of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899638	E1
51	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared With Glycopyrronium 44 mcg in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236611	E6
52	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152605	E6
53	NCT02257372	A Study to Evaluate the Effect of Umeclidinium (UMEC) as Combination Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257372	E6
54	NCT02207829	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared With Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207829	E6
55	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination With Indacaterol Plus Tiotropium	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257385	E6

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
56	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination With Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164539	E6
57	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742	E6
58	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563899	E1
59	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275052	E2
60	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570165	E6
61	NCT02924688	A Phase III Parallel Group Study, Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Combination (FDC) of Fluticasone Furoate+Umeclidinium Bromide+Vilanterol (FF/UMEC/VI) With the FDC of FF/VI in Subjects With Inadequately Controlled Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924688	E1
62	NCT02837380	A Phase I Pharmacokinetic Study of Fluticasone Furoate Umeclidinium Bromide/Vilanterol (100/62.5/25 Microgram mcg) After Single and Repeat Dose Administration From a Dry Powder Inhaler in Healthy Chinese Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837380	E1
63	NCT02729051	Comparative Study of Fluticasone Furoate(FF)/Umeclidinium Bromide (UMEC)/ Vilanterol (VI) Closed Therapy Versus FF/VI Plus UMEC Open Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729051	E3
64	NCT02731846	A Study Comparing the Closed Triple Therapy, Open Triple Therapy and a Dual Therapy for Effect on Lung Function in	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731846	E6

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)		
65	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184611	E2
66	NCT02799784	An Efficacy Study of Umeclidinium/Vilanterol With Tiotropium/Olodaterol in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799784	E6
67	NCT03034915	A 24-week Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI), UMEC and Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034915	E2
68	NCT03012061	Phase IIb Study of Umeclidinium (UMEC) Bromide Versus Placebo in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012061	E1
69	NCT03114969	Comparative Study of Error Rates Between ELLIPTA® Dry Powder Inhaler (DPI) and Other DPIs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114969	E6
70	NCT03467425	INTREPID: Investigation of TRELEGY Effectiveness: Usual Practice Design	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467425	A1
71	NCT03376932	Effectiveness of Fluticasone Furoate/ Umeclidinium/ Vilanterol (FF/UMEC/VI) Using the Connected Inhaler System (CIS) as Compared With Fluticasone Propionate/ Salmeterol (FP/SAL) Plus Tiotropium (TIO) in Inadequately Controlled Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376932	E1
72	NCT03344406	A Study to Evaluate Conceptual Saturation of Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS) in Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344406	E1
73	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691547	E1
74	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared With FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725685	E1

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
75	NCT03478696	A Randomized Study, Comparing Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC VI) Single Inhaler Triple Therapy, Versus Multiple Inhaler Therapy (Budesonide/Formoterol Plus Tiotropium) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478696	E6
76	NCT03474081	A Comparative Study Between Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Single Inhaler Triple Therapy Versus Tiotropium Monotherapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474081	E6
77	NCT03478683	A Randomized Study, Comparing Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Single Inhaler Triple Therapy, Versus Multiple Inhaler Therapy (Budesonide/Formoterol Plus Tiotropium) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478683	E6
78	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046069	E5
79	NCT03184987	A Long-term Safety Study of Fixed Dose Combination Therapy Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol Trifenatate in Japanese Subjects With Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184987	E1
80	NCT03543176	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Dual Therapy Burden of Illness	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543176	E5
81	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487446	E6
82	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487498	E6
83	NCT03611699	Static Lung Hyperinflation and Sympathetic Nerve Activity-Associated Large Artery Stiffness in COPD Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611699	E2
84	NCT03378648	A Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Dose in Healthy Volunteers,	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378648	E1

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

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Repeat Doses in Asthmatic Patients and of Single Dose in COPD Patients of CHF6366		
85	NCT02673619	A Study to Evaluate Clinical Effect, Pharmacokinetics , Safety, and Tolerability of Umeclidinium in Palmar Hyperhidrosis Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673619	E1
86	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802	E6
87	NCT03002389	Hyperpolarized Xenon-129 MRI: a New Multi-dimensional Biomarker to Determine Pulmonary Physiologic Responses to COPD Therapeutics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002389	E5

Tabelle 4-190: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
88	2016-004655-75	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Multicentre, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate fixed-dose combination relative to Umeclidinium/V	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004655-75	E2
89	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E6
90	2010-023444-32	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E6
91	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19	E6

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
92	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23	E6
93	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E6
94	2017-001149-28	A Phase IV, 12-week, randomised, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (b	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001149-28	E6
95	2016-001304-37	A Phase III, randomized, double-blind, active controlled, parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual co	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	E1
96	2017-001150-33	A Phase IV, 12-week, randomised, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (b	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001150-33	E6
97	2017-004369-29	The Clinical Effectiveness of Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol in a Single Inhaler (TRELEGYTM ELLIPTATM) when Compared with Non-ELLIPTA Multiple Inhaler Triple Therapies in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004369-29	E5
98	2016-002843-40	A Phase IIb, 24 week, randomized, double-blind, 3 arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of umeclidinium bromide administered once-daily via a dry po	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002843-40	E1

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
99	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E2
100	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive P	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14	E6
101	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E6
102	2012-001871-35	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to flutic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E6
103	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E6
104	2011-005913-35	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005913-35	E6
105	2013-002238-19	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	E6

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
106	2012-000525-45	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	E6
107	2012-002156-16	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16	E6
108	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E6
109	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	E6
110	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -St	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	E6
111	2016-000585-36	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000585-36	E6
112	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E6

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
113	2012-003973-24	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	E2
114	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95	E1
115	2008-001095-77	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 form	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E6
116	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subje	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E6
117	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	E2
118	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	E2
119	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled dose	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E6
120	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	E2

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

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
121	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E6
122	2014-000883-16	A Clinical Study to Evaluate Four Doses of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects with an Asthmatic Component	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16	E6
123	2010-023417-54	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125mcg once-daily alone and in combination with GW642	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023417-54	E2
124	2015-005212-14	A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary diseases	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	E3
125	2010-023349-32	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	E2
126	2015-001409-15	Study 201012: A Dose-Finding Study of batefenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001409-15	E6

Tabelle 4-191: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
127	ACTRN12616001208493	Efficacy of umeclidinium bromide and vilanterol (UMEC/VI) for the slowing of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development in smokers	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616001208493.aspx	E2
128	EUCTR2007-000187-25-DE	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E6
129	EUCTR2008-001095-77-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E6
130	EUCTR2009-014543-36-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E6
131	EUCTR2009-016690-15-DE	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E6
132	EUCTR2010-021800-72-DE	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	E2
133	EUCTR2010-021802-39-DE	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
134	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	E2
135	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	E2
136	EUCTR2010-023417-54-SK	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023417-54	E2
137	EUCTR2010-023442-75-DE	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E6
138	EUCTR2010-023444-32-CZ	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E6
139	EUCTR2011-001645-33-DE	A Study to Evaluate the Safety and how Effective a Medicine is at one of two doses to Treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
140	EUCTR2011-005244-95-DE	A three period study conducted at clinics in the US, Europe and South America to compare the effectiveness of different doses of a new investigational drug, GSK573719, with placebo (no active treatment) in subjects with mild asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005244-95	E1
141	EUCTR2011-005913-35-SK	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005913-35	E6
142	EUCTR2011-005914-12-DE	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E6
143	EUCTR2012-000524-18-CZ	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	E6
144	EUCTR2012-000525-45-GR	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	E6
145	EUCTR2012-001871-35-CZ	Study to compare Umeclidinium when added to FP/SAL versus placebo when added to FP/SAL in COPD Patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E6
146	EUCTR2012-002156-16-RO	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002156-16	E6
147	EUCTR2012-003973-24-HU	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Different Medicines to Treat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	E2
148	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E6
149	EUCTR2013-001827-38-DE	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
150	EUCTR2013-002238-19-RO	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD – Study 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002238-19	E6
151	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/vilanterol in COPD - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	E6
152	EUCTR2014-000529-19-HU	A 12 week study to compare the effect of two medicines in one inhaler compared to placebo in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000529-19	E6
153	EUCTR2014-000611-14-NL	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/ long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000611-14	E6
154	EUCTR2014-000883-16-DE	A Study to Measure the Lung Response to Different Doses of a New Medicine for COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000883-16	E6
155	EUCTR2014-000884-42-DE	Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E6
156	EUCTR2014-000885-23-SE	Study to compare umeclidinium with glycopyrronium in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000885-23	E6
157	EUCTR2015-001409-15-DE	Study 201012: A Dose-Finding Study of batefenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001409-15	E6
158	EUCTR2015-005212-14-ES	A 24 week study comparing 'closed' triple therapy delivered as FF/UMEC/VI vs 'open' triple therapy delivered as FF/VI + UMEC in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	E3
159	EUCTR2016-000585-36-DE	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000585-36	E6
160	EUCTR2016-001304-37-DE	A study to compare triple therapy versus dual therapy in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001304-37	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
161	EUCTR2016-002513-22-SE	Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E2
162	EUCTR2016-002843-40-PL	A randomized, group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of umeclidinium bromide administered once-daily via a dry powder inhaler, versus placebo, in participants with asthma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002843-40	E1
163	EUCTR2016-004655-75-FR	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate fixed-dose combination relative to Umeclidinium/Vilanterol fixed-dose combination over 24 Weeks in patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004655-75	E2
164	EUCTR2017-001149-28-CZ	A randomised study, comparing FF/UMEC/VI single inhaler triple therapy, versus multiple inhaler therapy(budesonide/formoterol plus tiotropium) in participants with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001149-28	E6
165	EUCTR2017-001149-28-DE	A randomised study, comparing FF/UMEC/VI single inhaler triple therapy, versus multiple inhaler therapy(budesonide/formoterol plus tiotropium) in participants with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001149-28	E6
166	EUCTR2017-001150-33-CZ	A randomised study, comparing FF/UMEC/VI single inhaler triple therapy, versus multiple inhaler therapy(budesonide/formoterol plus tiotropium) in participants with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001150-33	E6
167	EUCTR2017-004369-29-NL	Single Inhaler Triple Therapy (fluticasone furoate + vilanterol trifrenatate + umeclidinium bromide) (inhaled) - COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004369-29	E5
168	EUCTR2017-004369-29-SE	Single Inhaler Triple Therapy (fluticasone furoate + vilanterol trifrenatate + umeclidinium bromide) (inhaled) - COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004369-29	E5

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
169	JPRN-UMIN000021086	A comparison of the additive efficacy of Umeclidinium bromide on fluticasone furoate/vilanterole in asthma-COPD overlap syndrome.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024324	E6
170	JPRN-UMIN000025049	The effectiveness of switching to Tiotropium / Olodaterol combination in patients with COPD	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028828	E5
171	NCT00475436	A Single Centre Randomized Study Evaluating The Safety And Tolerability Of GSK573719 In Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00475436	E1
172	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00515502	E6
173	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made With Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732472	E6
174	NCT00803673	A Healthy Volunteer Study With Inhaled GSK573719 and Placebo	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00803673	E1
175	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00950807	E6
176	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA)Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00976144	E1
177	NCT01013974	A Study of GSK573719 in Healthy Japanese Male Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01013974	E1
178	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01030965	E6
179	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01039675	E6
180	NCT01110018	GSK573719 IV Enabling Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01110018	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
181	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01128634	E1
182	NCT01313650	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01313650	E2
183	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316887	E2
184	NCT01316900	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316900	E2
185	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316913	E2
186	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323660	E6
187	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328444	E6
188	NCT01362257	A Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01362257	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
189	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01372410	E6
190	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01376388	E2
191	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01387230	E6
192	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521377	E1
193	NCT01521390	Assessment of Lung Function After Single Inhalations of a Bronchodilator From 2 Configurations a Dry Powder Inhaler.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01521390	E1
194	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01571999	E1
195	NCT01573624	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573624	E1
196	NCT01577680	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01577680	E1
197	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01636713	E2
198	NCT01641692	A 3-period Crossover Study With GSK573719 as Monotherapy in Adult Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01641692	E1

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
199	NCT01653483	Aura Adolescent PK Study GSK2829332	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653483	E1
200	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691547	E1
201	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01702363	E2
202	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01716520	E6
203	NCT01725685	To Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/ Umeclidinium (UMEC) Combination Compared With FF and UMEC Monotherapies in Adult Healthy Volunteers Using a Dry Powder Inhaler (DPI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01725685	E1
204	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772134	E6
205	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772147	E6
206	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01777334	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
207	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01817764	E6
208	NCT01822899	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822899	E6
209	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01879410	E6
210	NCT01894386	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01894386	E1
211	NCT01899638	Pharmacokinetics Of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01899638	E1
212	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01899742	E6
213	NCT01934153	Characterization of Exposure From Topical Administration of [14C] Umeclidinium to Axilla or Palm of Healthy Male Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01934153	E1
214	NCT01957163	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01957163	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
215	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (mcg), Vilanterol (VI) 25 mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02014480	E6
216	NCT02119286	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02119286	E6
217	NCT02152605	A Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02152605	E6
218	NCT02164539	Evaluation of Umeclidinium Bromide in Combination With Fluticasone Furoate in COPD Subjects With an Asthmatic Component	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164539	E6
219	NCT02184611	A 24 Week Efficacy Study of Inhaled Umeclidinium (UMEC) in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02184611	E2
220	NCT02207829	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared With Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207829	E6
221	NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared With Glycopyrronium 44 mcg in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02236611	E6
222	NCT02257372	A Study to Evaluate the Effect of Umeclidinium (UMEC) as Combination Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257372	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
223	NCT02257385	Comparative Study of Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in a Fixed Dose Combination With Indacaterol Plus Tiotropium	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257385	E6
224	NCT02275052	A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Umeclidinium (UMEC) and Vilanterol (VI) on Exercise Endurance Time (EET) in Participants With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275052	E2
225	NCT02487446	Efficacy and Safety Study of QVA149 in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487446	E6
226	NCT02487498	Efficacy and Safety Study of Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487498	E6
227	NCT02552160	DETECT-Register Documentation and Evaluation of a COPD Combination Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02552160	E5
228	NCT02563899	Pharmacokinetic, Safety, Tolerability, and Clinical Effect of Topical Umeclidinium in Primary Axillary Hyperhidrosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02563899	E1
229	NCT02570165	Dose-Finding Study of Batefenterol (GSK961081) Via Dry Powder Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570165	E6
230	NCT02673619	A Study to Evaluate Clinical Effect, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Umeclidinium in Palmar Hyperhidrosis Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02673619	E1
231	NCT02729051	Comparative Study of Fluticasone Furoate (FF)/Umeclidinium Bromide (UMEC)/ Vilanterol (VI) Closed Therapy Versus FF/VI Plus UMEC Open Therapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729051	E3

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
232	NCT02731846	A Study Comparing the Closed Triple Therapy, Open Triple Therapy and a Dual Therapy for Effect on Lung Function in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731846	E6
233	NCT02799784	An Efficacy Study of Umeclidinium/Vilanterol With Tiotropium/Olodaterol in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799784	E6
234	NCT02837380	A Phase I Pharmacokinetic Study of Fluticasone Furoate /Umeclidinium Bromide/Vilanterol (100/62.5/25 Microgram [mcg]) After Single and Repeat Dose Administration From a Dry Powder Inhaler in Healthy Chinese Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02837380	E1
235	NCT02924688	A Phase III Parallel Group Study, Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Combination (FDC) of Fluticasone Furoate+Umeclidinium Bromide+Vilanterol (FF/UMEC/VI) With the FDC of FF/VI in Subjects With Inadequately Controlled Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924688	E1
236	NCT03012061	Phase IIb Study of Umeclidinium (UMEC) Bromide Versus Placebo in Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012061	E1
237	NCT03034915	A 24-week Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI), UMEC and Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03034915	E2
238	NCT03046069	FF/UMEC/VI Inhaler: Qualitative Analysis and Subject Preference Survey	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03046069	E5
239	NCT03162055	Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combination Relative to Umeclidinium/Vilanterol Fixed-dose Combination Over 24 Weeks in Patients With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162055	E2

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
240	NCT03184987	A Long-term Safety Study of Fixed Dose Combination Therapy Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol Trifenatate in Japanese Subjects With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184987	E1
241	NCT03376932	Effectiveness of Fluticasone Furoate/ Umeclidinium/ Vilanterol (FF/UMEC/VI) Using the Connected Inhaler System (CIS) as Compared With Fluticasone Propionate/ Salmeterol (FP/SAL) Plus Tiotropium (TIO) in Inadequately Controlled Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03376932	E1
242	NCT03378648	A Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Dose in Healthy Volunteers, Repeat Doses in Asthmatic Patients and of Single Dose in COPD Patients of CHF6366	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03378648	E1
243	NCT03467425	INTREPID: Investigation of TRELEGY Effectiveness: Usual Practice Design	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467425	A1
244	NCT03474081	A Comparative Study Between Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Single Inhaler Triple Therapy Versus Tiotropium Monotherapy in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474081	E6
245	NCT03478683	A Randomized Study, Comparing Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Single Inhaler Triple Therapy, Versus Multiple Inhaler Therapy (Budesonide/Formoterol Plus Tiotropium) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03478683	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
246	NCT03478696	A Randomized Study, Comparing Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC /VI) Single Inhaler Triple Therapy, Versus Multiple Inhaler Therapy (Budesonide/Formoterol Plus Tiotropium) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03478696	E6
247	NCT03543176	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Dual Therapy Burden of Illness	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03543176	E5
248	NCT03611699	Static Lung Hyperinflation and Sympathetic Nerve Activity-Associated Large Artery Stiffness in COPD Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03611699	E2
249	PER-013-11	DB2113360: A MULTICENTER TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF GSK573719/GW642444 WITH GW642444 AND WITH TIOTROPIUM OVER 24 WEEKS IN SUBJECTS WITH COPD	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-11	E2
250	PER-018-14	STUDY DB2116961, A MULTICENTRE, RANDOMISED, BLINDED, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP STUDY TO COMPARE UMEC/VI (UMECLIDINIUM/VILANTEROL) IN A FIXED DOSE COMBINATION WITH INDACATEROL PLUS TIOTROPIUM IN SYMPTOMATIC SUBJECTS WITH MODERATE TO VERY SEVERE COPD	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=018-14	E6
251	PER-045-12	A MULTI-NATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 3-PERIOD CROSSOVER STUDY WITH GSK 573719 AS MONOTHERAPY IN ADULT SUBJECTS WITH ASTHMA	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=045-12	E1
252	PER-125-12	DB2114930: A RANDOMIZED, MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF UMECLIDINIUM/VILANTEROL COMPARED WITH FLUTICASONE	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=125-12	E6

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

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		PROPIONATE/SALMETEROL OVER 12 WEEKS IN SUBJECTS WITH COPD		

Tabelle 4-192: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
253	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	E6
254	2014-000529-19	A 12 week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg in Subjects with COPD	E6
255	2014-000885-23	A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
256	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	E6
257	2017-001149-28	A Phase IV, 12-week, randomised, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (budesonide/formoterol plus tiotropium) based on lung function and symptoms in participants with chronic obstructive pulmonary disease	E6
258	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	E2
259	2016-001304-37	A Phase III, randomized, double-blind, active controlled, parallelgroup study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combination of FF/VI, administered once-daily via a dry powder inhaler in subjects with inadequately controlled asthma	E1

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

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
260	2016-000585-36	A Randomized, Open-Label, 8-Week Cross-Over Study to Compare Umeclidinium/Vilanterol with Tiotropium/Olodaterol Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
261	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
262	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD	E6
263	2014-000611-14	A randomized, parallel group study to evaluate the effect of Umeclidinium (UMEC) added to Inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist combination therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD	E6
264	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2	E6
265	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	E6
266	2012-001870-27	AC4116135: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD	E6
267	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
268	2011-005244-95	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover study with GSK 573719 as monotherapy in adult subjects with asthma	E1
269	2011-001645-33	AC4115408: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E6

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

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
270	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients	E6
271	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E2
272	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2
273	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	E2
274	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	E6
275	2014-000883-16	A Clinical Study to Evaluate Four Doses of Umeclidinium Bromide in Combination with Fluticasone Furoate in COPD Subjects with an Asthmatic Component	E6
276	2015-001409-15	Study 201012: A Dose-Finding Study of bafenterol (GSK961081) via Dry Powder Inhaler in Patients with COPD	E6
277	2012-004018-33	A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma	E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-193 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-193 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116855 (IMPACT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus FF/VI oder UMEC/VI in Bezug auf Exazerbationen (Jahresrate) nach 52 Behandlungswochen bei Patienten mit COPD</p> <p>Sekundäre Fragestellung Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von FF/UMEC/VI FF/VI oder UMEC/VI nach 52 Behandlungswochen</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus UMEC/VI in Bezug auf Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilen Spiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase III Studie</p> <p>2:2:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • FF/VI 100 mcg/25 mcg QD • UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg QD <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Die Studienmedikation wurde täglich über einen Zeitraum von 52 Wochen eingenommen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 02:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt FEV₁ (Post-Bronchodilatator) wurde unter weitere Endpunkte zur Wirksamkeit ergänzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> Der Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig vom Grund wurde unter weitere Endpunkte zur Wirksamkeit ergänzt. <p>Amendment 03: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 04: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 05: Vereinfachung der hierarchischen Testprozedur</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schriftliche Einwilligungserklärung Patienten in ambulanter Behandlung Alter ≥ 40 Jahre zu Screening Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter mit einem negativen Schwangerschaftstest zum Screening und nur wenn, sie zustimmen, während der Studie, eine akzeptable Verhütungsmethode, zu verwenden) Diagnose einer COPD (Definition gemäß der American Thoracic Society/European Respiratory Society) Raucher (≥ 10 Packungsjahre zu Screening) oder ehemalige Raucher (Rauchfrei seit mindestens 6 Monate vor Screening und ≥ 10 Packungsjahre zu Screening) CAT Score ≥ 10 zu Screening Post-albuterol/salbutamol FEV₁/FVC $< 0,70$ zu Screening Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening Post-Bronchodilatator FEV₁ % Sollwert $< 50\%$ und ≥ 1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> Post-Bronchodilatator $50\% \leq$ FEV₁ % Sollwert $< 80\%$ und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schwangerschaft/Stillen Patienten mit derzeitigen Asthma Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Lungenerkrankungen wie aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, schwerwiege Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, interstitielle Lungenerkrankungen oder andere aktive Lungenerkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> • Lungenresektion in den letzten 12 Monaten vor Screening • Risikofaktoren für Pneumonie • Pneumonie und/oder moderate bis schwere COPD Exazerbationen, die mindestens 14 Tage vor Screening und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis von oralen/systemischen Kortikosteroiden (falls zutreffend) nicht abgeklungen ist. Darüber hinaus werden Patienten mit Pneumonie und/oder einer moderaten bis schweren COPD Exazerbation während der Run-in Phase nicht in die Studien eingeschlossen • Andere Infektionen der der Atemwege, die mindestens 7 Tage vor Screening nicht abgeklungen sind • Auffälliges Röntgenbilder der Lunge • Andere Erkrankungen oder Abnormitäten • Instabile Lebererkrankungen • Instabile oder lebensbedrohlichen Herzerkrankung • Anormaler und klinisch signifikante 12-Kanal-EKG-Befund • Kontraindikationen • Krebs • Sauerstofftherapie • Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht in der Lage sind vor der Spirometrie Albuterol/Salbutamol für einen Zeitraum von 4 Stunden abzusetzen. • Pulmonale Rehabilitation (Akute Phase) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Screening. • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahren • Bestehende Risikofaktoren für das Nichteinhalten des Studienprotokolls • Fragwürdige Gültigkeit der schriftlichen Einwilligungserklärung • Beziehungen zu dem Prüfarzt • Analphabetismus • Medikamenteneinnahme vor Screening: Langzeittherapie mit Antibiotika, systemische, orale und parenterale Kortikosteroide (30 Tage vor Screening), jedes andere Prüfpräparat (30 Tage oder 5 Halbwertszeiten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Unterzeichner des Sponsors David A. Lipson, M.D., GlaxoSmithKline</p> <p>Leitender Prüfarzt Für Deutschland: Dr. med. Claus Keller (Frankfurt)</p> <p>Statistischer Analyseplan Sally M Kilbride</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<p>Studienmanagement und Monitoring</p> <p>GlaxoSmithKline</p> <p>Monitoring auch durch: PPD, KCR Ukraine LLC, ACT Consult, Infinity Consulting, CRS RiedispergerKG</p> <p>Studienzentren</p> <p>971 Zentren in 37 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Neuseeland, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich und Vietnam)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • FF/VI 100 mcg/25 mcg QD • UMEC/VI 62,5 mcg/25 mcg QD <p>Die Studienmedikation wird einmal täglich über einen Zeitraum von 52 Wochen eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>FF/UMEC/VI vs. FF/VI FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>FF/UMEC/VI vs. FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des SGRQ-Cs an Woche 52 im Vergleich zu Baseline <p>FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation (on-treatment) • Schwere Exazerbationen (Jahresrate) (on-treatment) <p>FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl (on-treatment)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl (on-treatment) <p>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache • Häufigkeit schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (tödlich) <p><u>Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD Exazerbationen (Zeit bis zum Ereignis, Jahresraten) • TDI Responder (Responderrate), auch für die Eosinophil-Subgruppe • PGR (Subject Global Rating of Change in COPD Severity) <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-C Responder (Responderrate), auch für die Eosinophil-Subgruppe • CAT Responder (Responderrate), auch für die Eosinophil-Subgruppe <p><u>Unerwünschte Ereignisse (Häufigkeiten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden weitere Endpunkte zu Wirksamkeit und Sicherheit analysiert, die sich auf die ursprünglich im Protokoll definierten Endpunkte bezogen.</p> <p>Weiter wurde ein zusätzlicher Vergleich UMEC/VI vs. FF/VI für alle Endpunkte durchgeführt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird angenommen, dass die Erhöhung der Exazerbationsrate unter FF/VI 12% und unter UMEC/VI 15% im Vergleich zu FF/UMEC/VI, mit einer angenommenen Exazerbationsrate von 0,8, beträgt.</p> <p>Basierend auf dieser Annahme werden 4000 Probanden jeweils in den Behandlungsarmen FF/UMEC/VI und FF/VI und 2000 in den Behandlungsarm UMEC/VI benötigt, um mit einer Power von 90% eine Reduktion der Exazerbationsrate von 15% unter FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI und von 12% im Vergleich zu UMEC/VI</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		Für die Fallzahlberechnung wird ein Signifikanzniveau von 0,01 verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wird keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels Interactive Voice Response System (IVRS-RAMOS) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:2:1 in die drei Behandlungsarme
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wird zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wird elektronisch erstellt. Die Randomisierung in die Studie erfolgt elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wird nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgt durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase III Studie. Alle Studienmedikation wurde doppelblind einmal täglich verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Studienmedikation wurde im ELLIPTA DPI verabreicht. Die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation ist somit identisch.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines GLMs <p>Sekundäre Endpunkte: FF/UMEC/VI vs. FF/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. Veränderung des SGRQ-Cs an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. <p>FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels Cox-Regression schwere Exazerbationen (Jahresrate) Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels Cox-Regression <p>FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines GLMs Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation bei Patienten mit einem Eosinophilenspiegel im Blut ≥ 150 Zellen/mcl
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen (Jahresrate) wurden die folgenden Subgruppen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline ($< 0,15 \cdot 10^9/L$; $\geq 0,15 \cdot 10^9/L$) <p>Weiter wurden für diesen Endpunkt folgende Subgruppen deskriptiv dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht Rasse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> • Geographische Region • Exazerbationshistorie • Kardiovaskuläres Risiko <p>Diese Analysen wurden für die ITT-ICS/LABA-Population für die Subgruppen „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“, sowie „Unerwünschte Ereignisse“ für „Alter“ wiederholt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt „Moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung mit einem GLM (Poisson) Modell, welches die dieselben Kovariablen wie die primäre Auswertung enthält. • Untersuchung der Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und folgenden Faktoren: Geschlecht, Exazerbationshistorie, Raucherstatus, Region, FEV₁ % Sollwert, jeweils in einem separaten statistischen Modell analog zur primären Auswertung und jeweils zusätzlich mit der Interaktion des Faktors mit der Behandlungsgruppe und Visite • Auswertung analog zur primären Auswertung, unter Einbeziehung auch der moderaten oder schweren COPD Exazerbationen die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind • Jump to Reference (J2R) Auswertung, analog zur primären Auswertung, für moderate oder schwere COPD Exazerbationen die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind, sowie auch für moderate oder schwere COPD Exazerbationen die während und die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind <p>Für die Endpunkte „FEV₁ (Talspiegel)“ und „SGRQ-C Score“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jump to Reference (J2R) Auswertung analog zur primären Auswertung dieser Endpunkte <p>Für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD Exazerbation“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung analog zur primären Auswertung dieses Endpunktes, unter Einbeziehung auch der moderaten oder schweren COPD Exazerbationen die nach der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind • Auswertung des Endpunktes in Kombination mit vorzeitigem Studienabbruch
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Randomisierte Patienten: 10.367 (davon 12 Patienten fälschlicherweise)</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=10.355</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=10.347</p> <p>FF/UMEC/VI</p> <p>a) n=4155 b) n=4151 c) n=4145</p> <p>FF/VI</p> <p>a) n=4139 b) n=4134 c) n=4133</p> <p>UMEC/VI</p> <p>a) n=2073 b) n=2070 c) n=2069</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>FF/UMEC/VI</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=4151</p> <p>Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=437</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=162 • Studie geschlossen: n=5 • Lost to follow-up: n=30 • Entscheidung Arzt: n=47 • Entscheidung Patient: n=192 • Unbekannt: n=1 <p>FF/VI</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=4134</p> <p>Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=536</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116855 (IMPACT)
Studienziel		
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=180 • Studie geschlossen: n=2 • Lost to follow-up: n=36 • Entscheidung Arzt: n=57 • Entscheidung Patient: n=261 <p>UMEC/VI Randomisierte Patienten: N=2070 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=295 Ursachen für die Beendigung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=111 • Studie geschlossen: n=4 • Lost to follow-up: n=22 • Entscheidung Arzt: n=28 • Entscheidung Patient: n=130
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 30.06.2014 Abschluss der Studie: 17.07.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie CTT116855 (IMPACT)

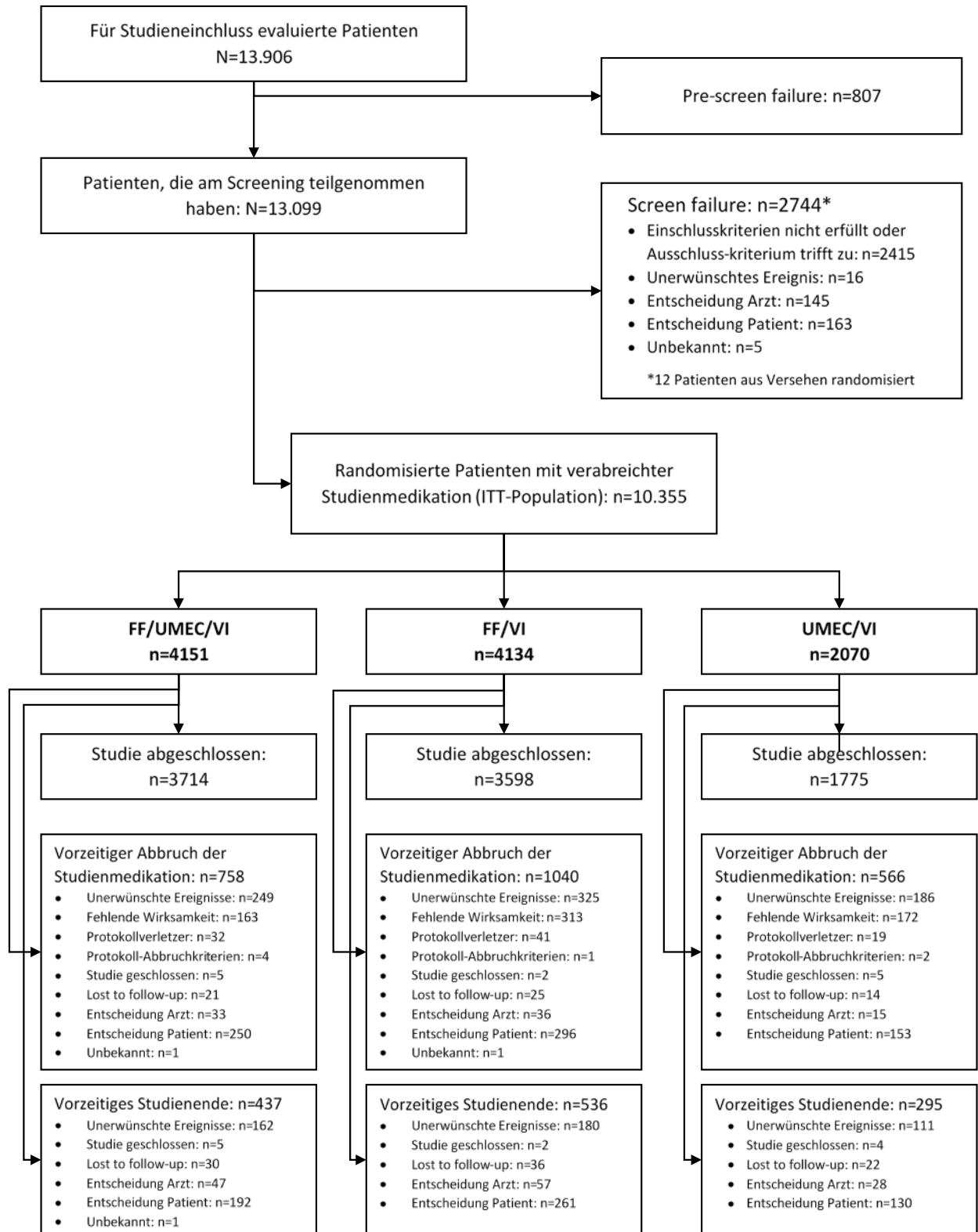


Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CTT116853 (FULFIL)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus Budesonid/Formoterol in Bezug auf die Lungenfunktion (FEV₁) und Lebensqualität (SGRQ-C) nach 24 Behandlungswochen</p> <p>Sekundäre Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit von FF/UMEC/VI versus Budesonid/Formoterol in Bezug auf Exazerbationen (Jahresrate)</p> <p>Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von FF/UMEC/VI versus Budesonid/Formoterol nach 24 und 52 Behandlungswochen</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, parallele Phase IIIa Studie</p> <p>1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • Budesonid/Formoterol 400 mcg/12 mcg BID <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Studienmedikation wurde täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen (mit einer Verlängerung bis 52 Wochen für eine Subpopulation der Patienten) eingenommen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 vom 03. Dezember 2014 (nur China): Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 02 vom 16. April 2015 (nur China): Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 03 vom 04. März 2016 (nur China): Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p> <p>Amendment 04 vom 04. März 2016: Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung • Patienten in ambulanter Behandlung • Alter \geq40 Jahre zu Screening • Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter mit einem negativen Schwangerschaftstest zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		<p>Screening und nur wenn, sie zustimmen, während der Studie, eine akzeptable Verhütungsmethode, zu verwenden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer COPD (Definition gemäß der American Thoracic Society/European Respiratory Society) • Raucher (≥ 10 Packungsjahre zu Screening) oder ehemalige Raucher (Rauchfrei seit mindestens 6 Monate vor Screening und ≥ 10 Packungsjahre zu Screening) • CAT Score ≥ 10 zu Screening • Post-Bronchodilatator FEV₁ % Sollwert $< 50\%$ <p>ODER</p> <p>Post-Bronchodilatator FEV₁ % Sollwert $< 80\%$ und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-albuterol/salbutamol FEV₁/FVC $< 0,70$ zu Screening • Tägliche Erhaltungstherapie der COPD für mindesten 3 Monate vor Screening <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft/Stillen • Patienten mit derzeitigen Asthma • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Lungenerkrankungen wie aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, schwerwiege Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, interstitielle Lungenerkrankungen oder andere aktive Lungenerkrankungen • Lungenresektion in den letzten 12 Monaten vor Screening • Risikofaktoren für Pneumonie • Pneumonie und/oder moderate bis schwere COPD Exazerbationen, die mindestens 14 Tage vor Screening und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis von oralen/systemischen Kortikosteroiden (falls zutreffend) nicht abgeklungen ist. Darüber hinaus werden Patienten mit Pneumonie und/oder einer moderaten bis schweren COPD Exazerbation während der Run-in Phase nicht in die Studien eingeschlossen • Andere Infektionen der der Atemwege, die mindestens 7 Tage vor Screening nicht abgeklungen sind • Auffälliges Röntgenbilder der Lunge • Andere Erkrankungen oder Abnormitäten • Instabile Lebererkrankungen • Instabile oder lebensbedrohlichen Herzerkrankung • Anormaler und klinisch signifikante 12-Kanal-EKG-Befund • Kontraindikationen • Krebs • Sauerstofftherapie • Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht in der Lage sind vor der Spirometrie Albuterol/Salbutamol für einen Zeitraum von 4 Stunden abzusetzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale Rehabilitation (Akute Phase) • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahren • Bestehende Risikofaktoren für das Nichteinhalten des Studienprotokolls • Fragwürdige Gültigkeit der schriftlichen Einwilligungserklärung • Beziehungen zu dem Prüfarzt • Analphabetismus • Medikamenteneinnahme vor Screening: Langzeittherapie mit Antibiotika, systemische, orale und parenterale Kortikosteroide (30 Tage vor Screening), jedes andere Prüfpräparat (30 Tage oder 5 Halbwertszeiten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Unterzeichner des Sponsors David A. Lipson, M.D., GlaxoSmithKline</p> <p>Leitender Prüfarzt Für Deutschland: Dr. Andrea Ludwig-Sengpiel (Lübeck)</p> <p>Statistischer Analyseplan Brooks, Jean (Statistics and Programming (Clinical Statistics)) Zhu, Chang-Qing (Principal Statistician, Statistics and Programming (Clinical Statistics))</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline Monitoring auch durch: Neox s.r.o., S.C. MONITORIS s.r.o., ICON Clinical Research, MatrixPharm, Synergy, Atlant Clinical, Parexel International, KCR Ukraine LLC, Brillance, Bioscience, Verum Clinical, PPD, Hungarotrial, Randstad Mexico</p> <p>Studienzentren 162 Zentren in 15 Ländern (Russland, Ukraine, Mexiko, Deutschland, Griechenland, Tschechien, Rumänien, Bulgarien, China, Estland, Ungarn, Italien, Polen, Korea, Slowakei).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD • Budesonid/Formoterol 400 mcg/12 mcg BID <p>Die Studienmedikation wird täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen (mit einer Verlängerung bis 52 Wochen für eine Subpopulation der Patienten) eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
	zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SGRQ-Cs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate und/oder schwere Exazerbation (Jahresrate) (on-treatment) • Bewertung der respiratorischen Symptome unter Verwendung des E-RS: COPD (früher: „EXACT-RS“) • TDI an Woche 24 • Fragen zu täglichen Aktivitäten <p>Endpunkte, die die primären Endpunkte unterstützen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Veränderung ≥ 100 ml in FEV₁ (Talspiegel) im Vergleich zu Baseline • Anteil der SGRQ-C Responder anhand der Veränderung des SGRQ-C im Vergleich zu Baseline <p>Endpunkte, die die sekundären Endpunkte unterstützen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis der Responder von E-RS, E-RS Subskalen Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, und Brustsymptome anhand der Veränderungen zu Baseline des jeweiligen Skalenwert • Verhältnis der Responder anhand des TDI <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FVC (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zur ersten leichten, moderaten oder schweren Exazerbation • Veränderung des CAT und Verhältnis der Responder anhand des CAT (beides im Vergleich zu Baseline) • Einsatz von Notfallmedikation • Patienteneinschätzung Aktivitätseinschränkung / Veränderung der Aktivitätseinschränkung (Subject Global Rating of Activity Limitation / Change in Activity Limitation) • Patienteneinschätzung COPD-Schweregrad / Veränderung des COPD-Schweregrades (Subject Global Rating of COPD Severity / Change in COPD) <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L • Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Gesamt und COPD bezogen) <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs (Inzidenz)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie und unterstützende Röntgenaufnahmen (Inzidenz) • Kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich supraventrikuläre Arrhythmie und nicht tödliche Myokardinfarkt) (Inzidenz)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgt keine Änderung der bestehenden Zielkriterien. Nach Studienbeginn wurden noch weitere Auswertungen für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse - Pneumonien ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird angenommen, dass der mittlere Behandlungsunterschied zwischen einer ICS/LABA/LAMA Kombination und einer ICS/LABA Kombination für den SGRQ-C zwischen 2 bis 3 Einheiten liegt. Basierend auf dieser Annahme werden 688 Probanden pro Behandlungsarm benötigt um mit einer Power von 90% eine Differenz von 2,5 Einheiten (SD von 12 Einheiten) zwischen FF/UMEC/VI und Budesonid/Formoterol für SGRQ-C nachweisen zu können.</p> <p>Darüber hinaus ist die Studie darauf gepowert (>90%) einen Unterschied von 80 ml (SD von 240 ml) zwischen FF/UMEC/VI und Budesonid/Formoterol für den FEV₁ (Talspiegel) nachzuweisen.</p> <p>Für die Fallzahlberechnung wird ein Signifikanzniveau von 0,01 verwendet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wird keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels Interactive Voice Response System (IVRS-RAMOS) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme werden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System.

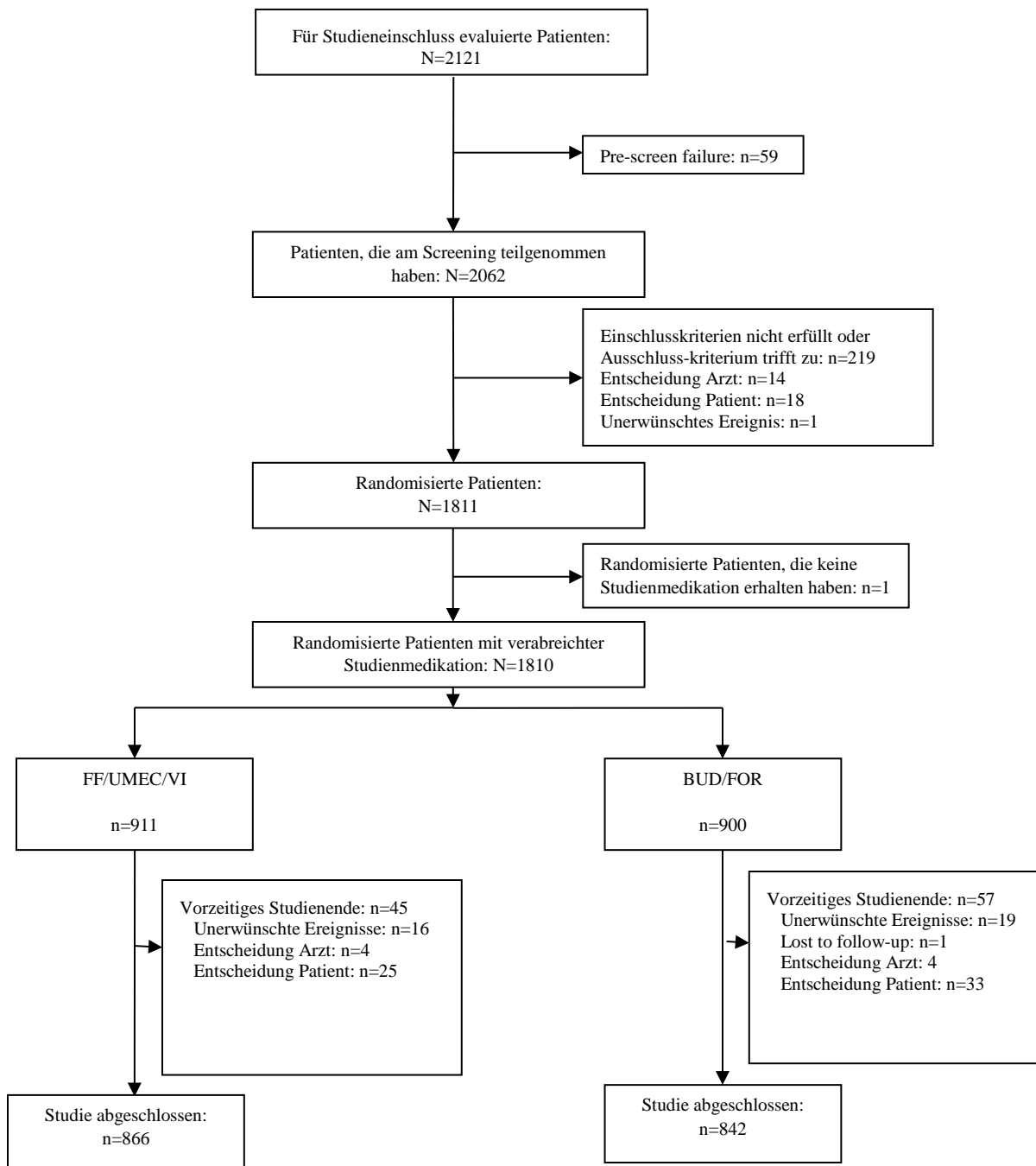
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wird zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wird elektronisch erstellt. Die Randomisierung in die Studie erfolgt elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wird nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgt durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, parallele Phase IIIa Studie. Alle Studienmedikation wurde doppelblind verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die doppel-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation unterschiedlich ist bzw. die Studienmedikation unterschiedlich oft inhaliert werden muss.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen den Interventionen siehe Paragraph 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. Veränderung des SGRQ-Cs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die ITT-Population mittels eines MMRM. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate und/oder schwere Exazerbation (Jahresrate) (on-treatment) Auswertung: Jahresrate Bewertung der respiratorischen Symptome unter Verwendung des E-RS: COPD (früher: „EXACT-RS“) Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines MMRM. TDI an Woche 24 Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines MMRM. Fragen zu täglichen Aktivitäten Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels logistischen Regressionsmodell <p><u>Multiples Testen</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
		Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurde für den primären Endpunkt ein einseitiger Test nach Hochberg durchgeführt. Um die Vielzahl der Vergleiche von primären und sekundären Endpunktpunkten berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich ein hierarchisches Testverfahren herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Sensitivitätsanalyse (ITT-Population) durchgeführt, mit on- und off-treatment Daten von Patienten, die die Studienmedikation endgültig absetzten aber weiterhin in der Studie blieben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisierte Patientenpopulation (ITT): N=1811 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation(ITT): N=1810 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in ITT-Analyse berücksichtigt): N=1617 FF/UMEC/VI a) n=911 b) n=911 c) n=895/887 (für die ko-primären Endpunkte) Budesonid/Formoterol a) n=900 b) n=899 c) n=874/866 (für die ko-primären Endpunkte)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	FF/UMEC/VI Randomisierte Patienten: N=911 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=45 Ursachen für die Beendigung der Studie: • Unerwünschte Ereignisse: n=16 • Entscheidung Arzt: n=4 • Entscheidung Patient: n=25 Budesonid/Formoterol Randomisierte Patienten: N=900 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=57 Ursachen für die Beendigung der Studie: • Unerwünschte Ereignisse: n=19 • Lost to follow-up: n=1 • Entscheidung Arzt: 4 • Entscheidung Patient: n=33 • Fälschliche Randomisierung n=1

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation CTT116853 (FULFIL)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 23.01.2015 Abschluss der Studie: 07.04.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie CTT116853 (FULFIL)



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116855 (IMPACT)

Im Folgenden werden die Verzerrungsaspekte der CTT116855 (IMPACT) auf Studienebene, sowie, bezogen auf die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation ITT-LAMA+LABA, auf Endpunktebene eingeschätzt.

Studie: CTT116855 (IMPACT)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report:</u> A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	A
Ergebnisse der statistischen Auswertungen: In Abschnitt 4.3.1.3.1 detailliert dargestellt	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische Phase III Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Population ITT-ICS/LABA hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität, Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache, in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Anteil)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Anteil) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Jahresrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse wurden insgesamt 596 von maximal 631 Patienten (94,5%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 250 von 259 Patienten (96,5%), im Behandlungsarm UMEC/VI 124 von 132 Patienten (93,9%) und im Behandlungsarm FF/VI 222 von 240 Patienten (92,5%). (B) Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden insgesamt 596 von maximal 631 Patienten (94,5%) berücksichtigt. (B) Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: TDI Responder**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden insgesamt 716 von maximal 934 Patienten (76,7%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 325 von 389 Patienten (83,5%), im Behandlungsarm UMEC/VI 140 von 196 Patienten (71,4%) und im Behandlungsarm FF/VI 251 von 349 Patienten (71,9%). (B) Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden insgesamt 716 von maximal 934 Patienten (76,7%) berücksichtigt. (B) Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: SGRQ-C Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ-C Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: CAT Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes CAT Responder in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse wurden insgesamt 771 von maximal 934 Patienten (82,5%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 347 von 389 Patienten (89,2%), im Behandlungsarm UMEC/VI 157 von 196 Patienten (80,1%) und im Behandlungsarm FF/VI 267 von 349 Patienten (76,5%). (B) Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden insgesamt 771 von maximal 934 Patienten (82,5%) berücksichtigt. (B) Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (im Dossier nur ergänzend dargestellt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CTT116855 (IMPACT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CTT116853 (FULFIL)

Im Folgenden werden die Verzerrungsaspekte der CTT116853 (FULFIL) auf Studienebene, sowie, bezogen auf die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulationen ITT-LAMA+LABA und EXT-LAMA+LABA, auf Endpunktebene eingeschätzt.

Studie: CTT116853 (FULFIL)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	A
Ergebnisse der statistischen Auswertungen: In Abschnitt 4.3.1.3.1 detailliert dargestellt	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, parallele multizentrische Phase III Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, doppeldummy, parallele multizentrische Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, doppeldummy, parallele multizentrische Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, parallele multizentrische Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten moderate/schwere COPD Exazerbationen in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Anteil)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes moderate/schwere COPD Exazerbationen (Anteil) in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: COPD Exazerbationen (Jahresrate)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse der ITT-LAMA+LABA wurden insgesamt 196 von maximal 212 Patienten (92,5%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 104 von 114 Patienten (91,2%), im Behandlungsarm BUD/FOR 92 von 98 Patienten (93,9%).
In der Analyse der EXT-LAMA+LABA wurden insgesamt 55 von maximal 57 Patienten (96,5%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 30 von 30 Patienten (100%), im Behandlungsarm BUD/FOR 25 von 27 Patienten (92,6%). (B)
Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse der ITT-LAMA+LABA wurden insgesamt 196 von maximal 212 Patienten (92,5%) berücksichtigt. In der Analyse der EXT-LAMA+LABA wurden insgesamt 55 von maximal 57 Patienten (96,5%) berücksichtigt. (B)

Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: TDI Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI Responder in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: E-RS Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes E-RS Responder in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: PGR (Subject Global Rating of Change in COPD severity)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse der ITT-LAMA+LABA wurden insgesamt 185 von maximal 212 Patienten (87,3%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 101 von 114 Patienten (88,6%), im Behandlungsarm BUD/FOR 84 von 98 Patienten (85,7%).
 In der Analyse der EXT-LAMA+LABA wurden insgesamt 37 von maximal 57 Patienten (64,9%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 22 von 30 Patienten (73,3%), im Behandlungsarm BUD/FOR 15 von 27 Patienten (55,6%). (B)
 Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse der ITT-LAMA+LABA wurden insgesamt 185 von maximal 212 Patienten (87,3%) berücksichtigt. In der Analyse der EXT-LAMA+LABA wurden insgesamt 37 von maximal 57 Patienten (64,9%) berücksichtigt. (B)

Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: SGRQ-C Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ-C Responder in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: CAT Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes CAT Responder in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse der ITT-LAMA+LABA wurden insgesamt 193 von maximal 212 Patienten (91,0%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 103 von 114 Patienten (90,4%), im Behandlungsarm BUD/FOR 90 von 98 Patienten (91,8%).
In der Analyse der EXT-LAMA+LABA wurden insgesamt 54 von maximal 57 Patienten (94,7%) berücksichtigt. Im Behandlungsarm FF/UMEC/VI 30 von 30 Patienten (100%), im Behandlungsarm BUD/FOR 24 von 27 Patienten (88,9%). (B)
Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Analyse der ITT-LAMA+LABA wurden insgesamt 193 von maximal 212 Patienten (91,0%) berücksichtigt. In der Analyse der EXT-LAMA+LABA wurden insgesamt 54 von maximal 57 Patienten (94,7%) berücksichtigt. (B)

Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (im Dossier nur ergänzend dargestellt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ohne Exazerbationen in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ohne Exazerbationen in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CTT116853 (FULFIL) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
