

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid /
Mometasonfuroat (Enerzair[®] Breezhaler[®])*

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	35
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	45
4.2.5.2.3 Statistische Analysen	63
4.2.5.3 Meta-Analysen	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	85
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	87
4.3.1.2.1.1 Studiendesign der eingeschlossenen Studien – ARGON	89
4.3.1.2.1.1.1 Charakterisierung der Studienpopulationen	92

4.3.1.2.1.1.1.1	Vorbemerkung zur Charakterisierung der Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.1.1.1.2	Bewertungsrelevante Population der Studie ARGON.....	92
4.3.1.2.1.1.1.3	ARGON-Gesamtpopulation	101
4.3.1.2.1.1.2	Zusammenfassende Beschreibung der Studie ARGON	110
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	122
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	123
4.3.1.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	125
4.3.1.3.1.1	Vorbemerkung: Systematik der Endpunktdarstellung.....	128
4.3.1.3.1.2	Mortalität	132
4.3.1.3.1.2.1	Tod jeglicher Ursache.....	132
4.3.1.3.1.2.1.1	Tod jeglicher Ursache (Dichotome Analyse)	133
4.3.1.3.1.2.1.2	Tod jeglicher Ursache: Anhebungsregel	134
4.3.1.3.1.3	Morbidität	135
4.3.1.3.1.3.1	Asthmakontrolle anhand des <i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ)-5.....	135
4.3.1.3.1.3.1.1	Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 (Veränderung gegenüber Baseline)	137
4.3.1.3.1.3.1.2	Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 (Responderanalyse).....	139
4.3.1.3.1.3.1.3	Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 (Anhebungsregel).	141
4.3.1.3.1.3.2	Exazerbationen	143
4.3.1.3.1.3.2.1	Exazerbationen (Time-to-Event-Analyse).....	146
4.3.1.3.1.3.2.2	Exazerbationen (Annualisierte Rate).....	153
4.3.1.3.1.3.2.3	Exazerbationen (Anhebungsregel)	155
4.3.1.3.1.3.3	Asthmasymptome anhand des <i>eDiary</i>	159
4.3.1.3.1.3.3.1	Asthmasymptome (Veränderung gegenüber Baseline) ...	163
4.3.1.3.1.3.3.2	Asthmasymptome (Anhebungsregel)	170
4.3.1.3.1.3.4	Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des <i>eDiary</i>	173
4.3.1.3.1.3.4.1	Gebrauch von Bedarfsmedikation (Veränderung gegenüber Baseline).....	177
4.3.1.3.1.3.4.2	Gebrauch von Bedarfsmedikation (Anhebungsregel)	182
4.3.1.3.1.3.5	Lungenfunktion anhand der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1).....	185
4.3.1.3.1.3.5.1	Lungenfunktion anhand der FEV1 (Veränderung gegenüber Baseline).....	186
4.3.1.3.1.3.5.2	Lungenfunktion anhand der FEV1 (Anhebungsregel) ...	188
4.3.1.3.1.4	Lebensqualität.....	190
4.3.1.3.1.4.1	Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S).....	190
4.3.1.3.1.4.1.1	AQLQ-S (Veränderung gegenüber Baseline).....	192
4.3.1.3.1.4.1.2	AQLQ-S (Responderanalyse).....	199
4.3.1.3.1.4.1.3	AQLQ-S (Anhebungsregel).....	201
4.3.1.3.1.4.2	St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).....	204
4.3.1.3.1.4.2.1	SGRQ (Veränderung gegenüber Baseline).....	206
4.3.1.3.1.4.2.2	SGRQ (Responderanalyse).....	209
4.3.1.3.1.4.2.3	SGRQ (Anhebungsregel).....	210
4.3.1.3.1.5	Nebenwirkungen.....	213
4.3.1.3.1.5.1	Unerwünschte Ereignisse	213

4.3.1.3.1.5.1.1	Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – Gesamtraten.....	216
4.3.1.3.1.5.1.2	Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – UE nach SOC und PT.....	218
4.3.1.3.1.5.1.3	Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – SUE nach SOC und PT.....	222
4.3.1.3.1.5.1.4	Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – Studien- und Therapieabbrüche	222
4.3.1.3.1.5.1.5	Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – AESI.....	224
4.3.1.3.1.5.1.6	Unerwünschte Ereignisse (Anhebungsregel).....	231
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	243
4.3.1.3.2.1	Durchgeführte Subgruppenanalysen – RCT.....	244
4.3.1.3.2.2	Interaktionsterme der Subgruppenanalyse.....	248
4.3.1.3.2.3	Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert.....	253
4.3.1.3.2.3.1	Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert zu Bedarfsmedikation nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr.....	253
4.3.1.3.2.3.2	Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert zum SGRQ nach Alter.....	257
4.3.1.3.2.3.3	Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert zu UE-Gesamtraten nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr.....	258
4.3.1.3.2.4	Anhebungsregel für Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit signifikantem Interaktions-p-Wert	259
4.3.1.3.2.5	Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktions-p-Wert – RCT.....	259
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	260
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	261
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	261
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	261
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	261
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	262
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	262
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	264
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	264
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	265
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	265
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	265
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	266
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	266
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	268
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	268
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	268
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	268
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	269
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	269

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	269
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	270
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	270
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	270
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	270
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	272
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	281
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	281
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	281
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	281
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	282
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	282
4.6	Referenzliste.....	283
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		290
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		297
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		301
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		302
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		332
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		359
Anhang 4-G : Anhebungsregel für Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit signifikantem Interaktions-p-Wert		383
Anhang 4-H : Vollständige Darstellung der für dieses Dossier relevanten Ergebnisse als unveränderte Ausgabe der Statistik-Software		386

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen (direkter Vergleich).....	18
Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	20
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF auf Endpunktebene.....	23
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen (direkter Vergleich).....	33
Tabelle 4-5: Demographische Werte und Baseline-Charakteristika	43
Tabelle 4-6: OCS-Gebrauch im Studienverlauf.....	45
Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung von IND/GLY/MF.....	46
Tabelle 4-8: Subgruppenanalysen für die ARGON-Studie.....	71
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-16: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demographische Werte	92
Tabelle 4-17: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Asthma-spezifische Charakteristika	94
Tabelle 4-18: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Charakterisierung des OCS-Gebrauchs.....	98
Tabelle 4-19: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demographische Werte (ARGON-Gesamtpopulation)	101
Tabelle 4-20: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Asthma-spezifische Charakteristika (ARGON-Gesamtpopulation)	103
Tabelle 4-21: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Charakterisierung des OCS-Gebrauchs (ARGON-Gesamtpopulation).....	107

Tabelle 4-22: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bewertungsrelevante Population aus deutschen Studienzentren – Demographische Werte..	117
Tabelle 4-23: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bewertungsrelevante Population aus deutschen Studienzentren – Asthma-spezifische Charakteristika	118
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-26: ARGON-Gesamtpopulation – Interaktions-p-Werte zur Vortherapie.....	129
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Tod jeglicher Ursache“.....	132
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tod jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Tod jeglicher Ursache (Dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“.....	135
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für den ACQ-5.....	137
Tabelle 4-33: Ergebnisse für ACQ-5 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-34: Ergebnisse für ACQ-5 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-35: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Exazerbationen“	143
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Exazerbationen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Exazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Exazerbationen (Annualisierte Rate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-40: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Asthmasymptome anhand des <i>eDiary</i> “	159
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Asthmasymptome anhand des <i>eDiary</i> “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-43: Dokumentationsrate für die Asthmasymptome anhand des <i>eDiary</i>	161
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Asthmasymptome (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163

Tabelle 4-45: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Asthmasymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des <i>eDiary</i> “	173
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des <i>eDiary</i> “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-48: Dokumentationsrate für den Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des <i>eDiary</i>	175
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gebrauch von Bedarfsmedikation (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-50: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Gebrauch von Bedarfsmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Lungenfunktion anhand der FEV1“	185
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lungenfunktion anhand der FEV1“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-53: Ergebnisse für FEV1 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-54: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Lungenfunktion anhand der FEV1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „AQLQ-S“	190
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „AQLQ-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den AQLQ-S.....	192
Tabelle 4-58: Ergebnisse für AQLQ-S (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-59: Ergebnisse für AQLQ-S (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-60: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für AQLQ-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „SGRQ“	204
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SGRQ“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den SGRQ.....	206
Tabelle 4-64: Ergebnisse für SGRQ (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-65: Ergebnisse für SGRQ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-66: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	213

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und Schweregrad (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	222
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-73: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI), nach Schweregrad (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-74: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-75: Übersicht der Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	245
Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	247
Tabelle 4-77: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen je Endpunkt	248
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr mit signifikantem Interaktions-p-Wert: Bedarfsmedikation – Veränderung gegenüber Baseline	253
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit signifikantem Interaktions-p-Wert: SGRQ – Responderanalyse	257
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr mit signifikantem Interaktions-p-Wert: UE-Gesamtraten – Dichotome Analyse	258
Tabelle 4-81: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	262
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	262
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	263
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	263
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	263
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	266
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	266
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	267

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	267
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	269
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	269
Tabelle 4-93: Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF auf Endpunktebene.....	274
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	281
Tabelle 4-95 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARGON	333
Tabelle 4-97 (Anhang): Patientenfluss.....	357
Tabelle 4-98 (Anhang): Dauer der Studienteilnahme unter Behandlung.....	358
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CQVM149B2306 – ARGON.....	359
Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte mit signifikantem Interaktions-p-Wert.....	383

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4-2: Studiendesign der ARGON	112
Abbildung 4-3: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – ACQ-5 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve – Jegliche Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve – Schwere Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve – OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve – Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve – Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 4-9: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-10: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Tage ohne Symptome am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Abbildung 4-11: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Abbildung 4-12: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Tage ohne Asthmasymptome (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Abbildung 4-13: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 4-14: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Abbildung 4-15: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181

Abbildung 4-16: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Gesamtscore (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Abbildung 4-17: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Symptomscore (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Abbildung 4-18: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Score zur Einschränkung der Aktivität (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Abbildung 4-19: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Score zur emotionalen Verfassung (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Abbildung 4-20: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Score zu Umwelteinflüssen (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Abbildung 4-21: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening = 1	255
Abbildung 4-22: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening = ≥ 2	256
Abbildung 4-23 (Anhang): Patientenfluss in der Studie ARGON.....	356

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWD	6-Minuten Gehstrecke (<i>6-minute walk distance</i>)
AC	Bewertungsausschuss (<i>adjudication committee</i>)
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BPH	<i>Benign prostatic hyperplasia</i>
CCV	<i>Cardio-cerebrovascular</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CRF	<i>Case Report Form</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease-Management-Programm
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FEF ₂₅₋₇₅	Mittlerer expiratorischer Fluss zwischen 25 % und 75 % der FVC
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FLU	Fluticason
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>forced vital capacity</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>

Abkürzung	Bedeutung
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
GLY	Glycopyrroniumbromid
H ₀	Nullhypothese
H _a	Alternativhypothese
HR	<i>Hazard Ratio</i>
hCG	Humanes Choriongonadotropin
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)
IND	Indacaterolacetat
IND/MF 160	Indacaterolacetat/Mometasonfuroat 150/160 µg
IND/MF 320	Indacaterolacetat/Mometasonfuroat 150/320 µg
IND/GLY/MF	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat
IND/GLY/MF 80	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/ 80 µg
IND/GLY/MF 160	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/ 160 µg
ITR	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IU	Internationale Einheit (<i>international unit</i>)
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
LS-MW	<i>Least-Square-Mittelwert</i>
LTRA	Leukotrienantagonisten
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MF	Mometasonfuroat
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	Mixed Treatment Comparison

Abkürzung	Bedeutung
N.E.	Nicht berechenbar (<i>not estimable</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OCS	Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (<i>peak expiratory flow</i>)
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PK	Pharmakokinetik
PPS	<i>Per-Protocol Set</i>
PT	Bevorzugte Bezeichnung (<i>preferred term</i>)
QMF149	Zweier-Kombination aus Indacaterolacetat und Mometasonfuroat
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTcF	QT-Intervall gemäß Fridericia-Korrektur
QVM149	Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat
RAN	<i>Randomized Set</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SABA	Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonists</i>)
SAF	<i>Safety Set</i>
SAL	Salmeterol
SAL/FLU	Salmeterol/Fluticason 50/500 µg
SAMA	Kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>short-acting muscarinic antagonists</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SEM	<i>Standard Error of Measurement</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>

Abkürzung	Bedeutung
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (<i>serotonin-noradrenalin-reuptake-inhibitors</i>)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende UE
TIO	Tiotropium 5µg
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO ICTRP	<i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die im Rahmen dieses Dossiers untersuchte Fragestellung lautet:

Welchen Zusatznutzen hat Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (IND/GLY/MF, Enerzair[®] Breezhaler[®]) in patientenrelevanten Endpunkten bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Therapie aus hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (*inhaled corticosteroids*, ICS) und langwirksamen Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*, LABA) nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine oder mehr Exazerbationen im Vorjahr auftraten, im Vergleich zu hochdosierten ICS und LABA und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (*long-acting muscarinic antagonists*, LAMA)?

Die Fragestellung wird auf Basis direkter Vergleiche aus randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials*, RCT) beantwortet.

Datenquellen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der direkt vergleichenden RCT ARGON, bei der es sich um eine Phase IIIb-Studie, die spezifisch anhand der Kriterien der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konzipiert wurde. Zusätzlich wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, sowie eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)*, auf dem Suchportal der *European Medicines Agency (EMA)* und auf der Webseite des *Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)* durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA vorgenommen. Auf dieser Basis wird der Zusatznutzen von IND/GLY/MF zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen Exazerbationen im Vorjahr aufgetreten sind (nachfolgend „bewertungsrelevante Population“ genannt), abgeleitet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen (direkter Vergleich)

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Ausschlusskriterium (A)	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Asthma, deren Asthma nicht adäquat mit hochdosierten ICS und LABA kontrolliert ist	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation
2	Intervention	Einmal tägliche Gabe von IND 150 µg /GLY 50 µg /MF 160 µg	Intervention abweichend	IND/GLY/MF gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Hochdosierte ¹ ICS ² und LABA ³ und LAMA ⁴	Zweckmäßige Vergleichstherapie abweichend	Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) in der Studie	Kein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3
5	Studiendesign	Studie im RCT-Design	Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien	RCT als Studientyp höchster Evidenzstufe mit der höchsten Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 24 Wochen	Studiendauer < 24 Wochen	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Keine Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar, Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Es werden Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten

¹) Dosierung der ICS gemäß Einstufung der nationalen Versorgungsleitlinie 2018 [1]; ICS in hoher Dosis und Höchstdosis werden innerhalb dieses Dossiers unter dem Begriff der hohen Dosis ICS zusammengefasst (siehe Modul 3A dieses Dossiers, Abschnitt 3.2.1)

²) Zur Behandlung des Asthmas zugelassene ICS: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid oder Mometason

³) Zur Behandlung des Asthmas zugelassene LABA: Formoterol, Salmeterol, Vilanterol, Bambuterol oder Clenbuterol

⁴) Zur Behandlung des Asthmas zugelassenes LAMA: Tiotropium

IND/GLY/MF: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat, ICS: Inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), LAMA: Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (*long-acting muscarinic antagonists*), RCT: Randomisierte

Kriterium	Einschlusskriterium (E)	Ausschlusskriterium (A)	Begründung
kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)			

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF wurde eine RCT (Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV) eingeschlossen. Entsprechend den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 sind die Daten der eingeschlossenen Studie (ARGON) aufgrund der Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Wahl der Endpunkte zur Ableitung eines Zusatznutzens für die zu bewertende Indikation geeignet. Außerdem sind die Ergebnisse repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Die im Dossier dargestellte Datenlage erlaubt somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von IND/GLY/MF gegenüber der zVT.

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Die Studiendauer der eingeschlossenen RCT (ARGON) betrug 24 Wochen und war zudem ausreichend groß, um den Zusatznutzen von IND/GLY/MF zu beurteilen. In die ARGON-Studie wurden insgesamt 1425 Patienten eingeschlossen, 50,0 % davon waren Patienten, deren Asthma mit hochdosierten ICS und LABA nicht adäquat kontrolliert ist und bei denen mindestens eine Exazerbation aufgetreten ist. Diese Patienten entsprechen somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF. Die für das vorliegende Dossier relevante Intervention (IND/GLY/MF 160) wurde bei 242 Patienten (bewertungsrelevante Population) angewendet; die zVT im Kontrollarm (Salmeterol/Fluticason 50/500 µg [SAL/FLU] + Tiotropium 5 µg [TIO]) erhielten 232 Patienten. Trotz des nur teilverblindeten Studiendesigns der ARGON war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig; die Studienqualität ist somit hoch. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete und sonstige durch die subjektive Wahrnehmung des Patienten beeinflusste Endpunkte aufgrund des teilverblindeten Studiendesigns zwar als hoch eingestuft, allerdings mildern verschiedene Aspekte, wie die hohen Rücklaufquoten, die Verblindung der Datenanalysten, sowie das niedrige Verzerrungspotential auf Patientenebene das Verzerrungspotential der patientenberichteten Endpunkte weitgehend ab. Alle anderen Endpunkte haben ein ausschließlich niedriges Verzerrungspotential. Insgesamt sind alle für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft der herangezogenen Studie sehr hoch und damit für eine valide gesamthafte Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von IND/GLY/MF uneingeschränkt geeignet. Obwohl eine mögliche Verzerrung durch die von Patienten selbst berichteten Endpunkte in dem teilverblindeten Studiendesign der Studie ARGON nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, wird ein Hinweis für einen Zusatznutzen von IND/GLY/MF für alle Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF beansprucht.

Synthese der Ergebnisse

Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie
	ARGON
Mortalität	
Tod jeglicher Ursache	ja
Morbidität	
Asthmakontrolle anhand des ACQ-5	ja
Exazerbationen	
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)	ja
Schwere Asthmaexazerbationen	ja
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Tod aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Asthmasymptome anhand des <i>eDiary</i>	
Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen	ja
Anteil der Tage ohne Symptome am Tag	ja
Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen	ja
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	ja
Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des <i>eDiary</i>	
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht	ja
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag	ja
Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation	ja
Lungenfunktion anhand der FEV1	ja
Lebensqualität	
AQLQ-S	
Gesamtscore	ja
Symptomscore	ja
Score zur Einschränkung der Aktivität	ja
Score zur emotionalen Verfassung	ja
Score zu Umwelteinflüssen	ja
SGRQ	
Gesamtscore	ja
Symptomscore	ja
Aktivitätsscore	ja
Belastungsscore	ja

Endpunkt	Studie
	ARGON
Nebenwirkungen	
UE-Gesamtraten	ja
UE nach SOC und PT differenziert nach Schweregrad	ja
Schwere UE nach SOC und PT	ja
SUE nach SOC und PT	ja
Studienabbrüche aufgrund von UE	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	ja
UE von besonderem Interesse (AESI)	ja
ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i> , AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des <i>EuroQol five-dimensional</i> , FEV1: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>), OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> , SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse	

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung von IND/GLY/MF erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie ARGON.

Bei der ARGON-Studie (Patienten: N = 1425, bewertungsrelevante Population: N = 474) handelt es sich um eine nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung aufgesetzte Phase-IIIb-Studie. Sie ist eine multizentrische, teilverblindete, parallele, randomisierte, kontrollierte Studie. Primäres Ziel war es die Nichtunterlegenheit im Endpunkt Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)-S entweder von IND/GLY/MF 80 (mittlere Dosis) oder IND/GLY/MF 160 (hohe Dosis) im Vergleich zu einer freien Kombination aus SAL/FLU + TIO zu zeigen. Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der Anforderungen der frühen Nutzenbewertung werden für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte für die bewertungsrelevante Population (erwachsene Patienten deren Asthma mit hochdosierten ICS/LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Exazerbationen aufgetreten sind), für den Vergleich zwischender zugelassenen Hochdosis IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO herangezogen.

Um dem deutschen Versorgungskontext bestmöglich zu entsprechen, durften die Patienten in der ARGON-Studie eine stabile Therapie mit antiasthmatischen Wirkstoffen zur Langzeitbehandlung während der Studie weiterführen. So durften die Patienten beispielsweise eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei stabiler Dosierung von drei Monaten vor Screening beibehalten. Darüber hinaus war es in der Studie ausdrücklich erlaubt, die Begleittherapie unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Symptomatik und gemäß den Leitlinien zu eskalieren oder zu deeskalieren; eine Eskalation durfte auch durch Hinzunahme einer weiteren asthmatischen Erhaltungstherapie erfolgen. Zudem wurde ein relevanter Anteil der Patienten der bewertungsrelevanten Population der ARGON-Studie an deutschen Studienzentren behandelt und diese wiesen eine hohe Vergleichbarkeit der demographischen und asthma-spezifischen Charakteristika im Vergleich zur gesamten bewertungsrelevanten Population auf. Es ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Vergleichstherapie der Patienten der ARGON-Studie war die Kombinationstherapie aus SAL/FLU + TIO. SAL/FLU + TIO ist eine Therapie aus hochdosiertem ICS und LABA und LAMA. Der Komparator der ARGON entspricht daher für die bewertungsrelevante Population der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (in der schriftlichen Mitteilung zur Änderung der zVT definiert als „Teilpopulation b“). Somit kann die ARGON-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens von IND/GLY/MF für alle Patienten im Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Aufgrund der hohen Evidenzstufe und guten Studienqualität der herangezogenen Studie ARGON, sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte und des überwiegend niedrigen Verzerrungspotentials ist die Aussagekraft der Nachweise als sehr hoch einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Zudem können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von IND/GLY/MF gegenüber der zVT SAL/FLU + TIO für die bewertungsrelevante Population der Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr Exazerbationen aufgetreten sind, im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit, wobei der Fokus dabei insbesondere auf den Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegt, wie folgt:

Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse der primären und präspezifizierten Analysen mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von IND/GLY/MF für Patienten der bewertungsrelevanten Population ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache		
Dichotome Analyse		
Anzahl der Todesfälle	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Morbidität		
ACQ-5		
Responderanalyse		
ACQ-5-Score	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
ACQ-5-Score	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Asthmaexazerbationen		
Time-to-Event-Analyse		
Schwere sowie jegliche Asthmaexazerbationen	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Annualisierte Rate		
Schwere sowie jegliche Asthmaexazerbationen	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Asthmasymptome		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	Mittelwertdifferenz: 5,78 [-1,005; 12,561] [0,797; 10,760] p = 0,095 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Bedarfsbehandlung		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
Bedarfsbehandlung	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
FEV1 zum Talspiegel		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
FEV1	Mittelwertdifferenz: 0,06 [-0,011; 0,133] [0,008; 0,114] p = 0,097 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Lebensqualität		
AQLQ-S		
Responderanalyse		
Gesamtscore	RR: 1,11 [0,97; 1,27] [1,01; 1,23] p = 0,113 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
AQLQ-S-Scores	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
SGRQ		
Responderanalyse		
Gesamtscore	RR: 1,14 [0,99; 1,32] [1,03; 1,27] p = 0,070 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
SGRQ-Scores	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Nebenwirkungen		
UE		
Dichotome Analyse		
Gesamtraten	Es liegen keine signifikanten Unterschiede im RR vor.	kein erhöhtes Schadenspotenzial
UE nach SOC und PT		
SUE nach SOC und PT		
Schwere UE nach SOC und PT		
AESI		

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>In dieser Zusammenfassung werden alle signifikanten Ergebnisse für das RR, das <i>Rate Ratio</i>, das HR und die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 dargestellt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Effektschätzer mit signifikantem Unterschied zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO.</p> <p>²) Für Endpunkte, auf die Anhebungsregel angewendet wird, wird zusätzlich das 85 %-KI angegeben.</p> <p>³) Gemäß des IQWiG Berichts Nr. 638 „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ kann unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, FEV1: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>), FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, HR: <i>Hazard Ratio</i>, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>, SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5µg, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

Mortalität

Tod jeglicher Ursache

In der bewertungsrelevanten Population trat ein Todesfall in der Kontrollgruppe auf. Signifikante Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich des Endpunktes Tod jeglicher Ursache bestehen daher nicht.

Fazit zur Mortalität

Da keine Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich der Mortalität bestehen, ist der Zusatznutzen von IND/GLY/MF in dieser Endpunktkategorie nicht belegt.

Morbidität

Unterschiede in der Morbidität wurden in der ARGON-Studie mittels folgender patientenrelevanter Endpunkte erhoben: „Asthmakontrolle anhand des *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)-5“, „Exazerbationen“, „Asthmasymptome anhand des *eDiary*“, „Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary*“ und „Lungenfunktion anhand der Einsekundenkapazität (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, FEV1)“. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Endpunkte werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Asthmakontrolle anhand des ACQ-5

In Bezug auf die Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 ist kein relevanter statistisch signifikanter Unterschied von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO zu beobachten. Die Mittelwertdifferenz zu Woche 16 des ACQ-5-Scores zeigt zwar eine signifikante Verbesserung zugunsten von IND/GLY/MF, allerdings bleibt der signifikante Unterschied nicht über die gesamte Studiendauer bestehen. Zu Woche 24 zeigen sich keine Unterschiede. Signifikante Unterschiede in der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte erreicht haben, bestehen ebenfalls nicht.

Exazerbationen

Exazerbationen unterschiedlichen Schweregrades (mild, moderat, schwer) treten in den Behandlungsarmen ungefähr gleichhäufig auf. Sowohl in der Time-to-Event-Analyse als auch bei der Analyse der annualisierten Raten bestehen bei der Behandlung mit IND/GLY/MF keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von schweren Exazerbationen im Vergleich zu SAL/FLU + TIO.

Asthmasymptome anhand des eDiary

Die Auswertung des *eDiary* in Bezug auf die Asthmasymptome zeigt signifikante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Der Vorteil zeigt sich in der Auswertung des Anteils der Tage ohne Asthmasymptome überhaupt. Die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 kommt (nach Anwendung der Anhebungsregel) zu folgendem signifikanten Ergebnis: Die Mittelwertdifferenz [85 %-KI] zum Anteil der Tage ohne Asthmasymptome bei dem Vergleich von IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO beträgt 5,78 [0,797; 10,760] ($p = 0,095$). Der Effekt ist über die gesamte Behandlungsdauer konsistent. Die Patienten mit der IND/GLY/MF-Behandlung zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Verbesserung der durch das *eDiary* bestimmten Asthmasymptome. Da die Dokumentationsrate für diesen Endpunkt bei etwa 70 % der Patienten zwischen 70 % und 100 % lag, kann er uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des eDiary

Zum Gebrauch von Bedarfsmedikation liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Der Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation sowie die tägliche Anzahl der Hübe an Bedarfsmedikation lagen in den Behandlungsgruppen auf ähnlichem Niveau. Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bestehen daher nicht.

Lungenfunktion anhand der FEV1 zum Talspiegel

Bei der Lungenfunktion besteht ein Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF. Die Veränderung des FEV1 zum Talspiegel zeigt (nach Anwendung der Anhebungsregel) zum Ende der Studie (Woche 24) signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit IND/GLY/MF 160 und der Kontrollbehandlung mit SAL/FLU + TIO. Die Mittelwertdifferenz [85 %-KI] beträgt 0,06 [0,008; 0,114] Liter ($p = 0,097$). Signifikante Veränderungen zu anderen Erhebungszeitpunkten bestehen nicht. Die Patienten im IND/GLY/MF 160-Arm zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Verbesserung ihrer Lungenfunktion.

Fazit zur Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität bestehen überwiegend Vorteile für die Behandlung mit IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Diese konnten in den Endpunkten Asthmasymptome anhand des *eDiary* und der FEV1 gezeigt werden. Nachteile für IND/GLY/MF bestehen nicht. Daher wird in der Endpunktkategorie Morbidität im Vergleich zu SAL/FLU + TIO ein geringer Zusatznutzen für IND/GLY/MF beansprucht.

Lebensqualität

Lebensqualität anhand des AQLQ-S

In Bezug auf die asthmabezogene Lebensqualität anhand des AQLQ-S zu Woche 24 besteht (nach Anwendung der Anhebungsregel) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Das relative Risiko (RR) [85 %-KI] der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte im Gesamtscore erreicht haben, beträgt 1,11 [1,01; 1,23] ($p = 0,113$). Somit bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Lebensqualität, erhoben über den AQLQ-S, für IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Die Rücklaufquoten für den AQLQ-S lagen bei > 90 %, daher kann dieser Endpunkt uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Lebensqualität anhand des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

In Bezug auf die Lebensqualität anhand des SGRQ zu Woche 24 besteht (nach Anwendung der Anhebungsregel) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Das RR [85 %-KI] der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Gesamtscore erreicht haben, beträgt 1,14 [1,03; 1,27] ($p = 0,070$). Somit bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Lebensqualität, erhoben über den SGRQ, für IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Die Rücklaufquoten für den SGRQ lagen bei > 90 %, daher kann dieser Endpunkt uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Fazit zur Lebensqualität

Die beiden asthmaspezifischen Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität, der AQLQ-S und der SGRQ, zeigen konsistente Effekte zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Diese statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte bestehen in der mit validierten *minimal important differences* (MID) durchgeführten Responderanalysen für die Anteile der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben. Zudem liegt eine Rücklaufquote von > 90 % für beide Fragebögen vor. Daher wird aufgrund der konsistenten positiven Effekte von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO ein geringer Zusatznutzen für IND/GLY/MF beansprucht.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Das Sicherheitsprofil von IND/GLY/MF ist in Bezug auf die Endpunkte zu UE mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es in den Gesamtraten der UE keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich jeglicher UE, schwerer UE und SUE. Auch die Darstellung der UE nach Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugten Begriffen (*preferred terms*, PT) zeigen im RR der dichotomen Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede von IND/GLY/MF im Vergleich zur Kontrollgruppe mit SAL/FLU + TIO. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren selten und traten mit einer ähnlichen Häufigkeit in den Studienarmen auf. Auch war das Auftreten der UE von besonderem Interesse (*adverse events of special interest*, AESI) in den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit zeigen somit, dass IND/GLY/MF ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Fazit zu Nebenwirkungen

Es bestehen hinsichtlich des Auftretens von UE und Nebenwirkungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO und beide Behandlungen waren gleichermaßen sicher und gut verträglich. Für IND/GLY/MF besteht kein erhöhtes Schadenspotenzial.

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen

Es liegen keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen vor, sodass auf eine weitere Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen verzichtet wird.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung mit IND/GLY/MF verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mit den etablierten und validierten Fragebögen AQLQ-S und SGRQ erhoben. In diesen Fragebögen bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT. Die Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT zeigen sich insbesondere in der mit validierten asthma-spezifischen MIDs durchgeführten Responderanalysen für die Anteile der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben (AQLQ-S-Responder: Erhöhung um mind. 0,5 Punkte, SGRQ-Responder: Verringerung um mind. 4 Punkte). Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF erfahren daher eine klare Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung mit IND/GLY/MF im Vergleich zur Standardtherapie der Kontrollgruppe.

Die Behandlung mit IND/GLY/MF reduziert die asthmabezogene Morbidität

Die asthmabezogene Morbidität wurde in der Studie im Wesentlichen über die im *eDiary* berichteten Asthmasymptome, die Lungenfunktion, ermittelt durch die FEV1, die Asthmaexazerbationen und den ACQ-5 ausgewertet. Die Auswertung der Anteile der Tage ohne Asthmasymptome anhand des *eDiary* zeigt signifikante Vorteile von IND/GLY/MF im

Vergleich zur zVT. Diese bestehenden Vorteile werden zudem durch die positiven Ergebnisse in der Lungenfunktion, ermittelt durch die FEV1, unterstützt, die zeigen, dass IND/GLY/MF die Lungenfunktion von Asthmapatienten verbessert, langanhaltend aufrechterhält und dadurch Symptome positiv beeinflusst werden. Obwohl bei Asthmaexazerbationen und im ACQ-5 keine Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT festzustellen sind, zeigen Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF in der Gesamtschau dennoch klare Verbesserungen der Asthmasymptomatik durch die Behandlung mit IND/GLY/MF.

IND/GLY/MF zeigt ein gutes Sicherheitsprofil

IND/GLY/MF ist gut verträglich. In der Studie ARGON traten in Bezug auf UE keine wesentlichen Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und der zVT auf. Beide Behandlungen waren in der Studie gleichermaßen sicher und zeigten nur eine geringe Anzahl an UE und Nebenwirkungen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit daher, dass IND/GLY/MF ein gutes Sicherheitsprofil aufweist und für die Behandlung mit IND/GLY/MF im gesamten Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF kein erhöhtes Schadenspotenzial besteht.

Zusatznutzenanspruch für IND/GLY/MF

Aufgrund der vorliegenden positiven Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT und durch die hohe Aussagekraft der herangezogenen Studie (ARGON) wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF beansprucht.

4.2 Methodik

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Das Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist der Nachweis und die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von IND/GLY/MF in der Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Die zVT in diesem Anwendungsgebiet besteht für Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, auf der vom G-BA bestimmten Therapie aus hochdosierten ICS und LABA und LAMA.

Patientenpopulation, Intervention und Vergleichstherapie werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die Art der vorgelegten Nachweise und die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet.

Patientenpopulation

Die Fachinformation zu Enerzair® Breezhaler® [2] definiert das Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF folgendermaßen:

IND/GLY/MF ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

Hieraus lässt sich folgende Patientenpopulation ableiten:

- Erwachsene Patienten, die
- mit hochdosierten ICS und LABA behandelt werden,
- deren Asthma trotz dieser Behandlung nicht adäquat kontrolliert ist und
- bei denen im Vorjahr Exazerbationen auftraten.

Intervention

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt für den Wirkstoff IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®). IND/GLY/MF wird einmal täglich in einer Dosierung von einer Inhalation der Wirkstärke 150/50/160 µg angewendet [2]. Dies entspricht einer über das Mundstück des Inhalators abgegebenen Dosis von 114 µg Indacaterolacetat, 46 µg Glycopyrronium (entsprechend 58 µg Glycopyrroniumbromid) und 136 µg Mometasonfuroat.

Vergleichstherapie

Der G-BA hat in seinem Informationsschreiben vom September 2019 zur Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entsprechend festgelegt [3]:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind (gemäß des Informationsschreibens definiert als „Teilpopulation b“):

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA.

Anmerkung von Novartis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Novartis vertritt die Auffassung, dass es zu der vom G-BA festgelegten zVT Behandlungssituationen gibt, die weitere Therapieoptionen erlauben, wie beispielsweise den Einsatz von Biologika. Dies wird in Modul 3A (Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2) dargelegt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von IND/GLY/MF erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte, gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Art der vorgelegten Nachweise/Studiendesign

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern RCT [4].

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden daher RCTs als Datenquelle für die Beantwortung der Fragestellung herangezogen.

Fragestellung

Die im Rahmen dieses Dossiers untersuchte Fragestellung lautet:

Welchen Zusatznutzen hat IND/GLY/MF (Enerzair[®] Breezhaler[®]) in patientenrelevanten Endpunkten bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen Exazerbationen im Vorjahr auftraten, im Vergleich zu hochdosierten ICS und LABA und LAMA?

Die Fragestellung wird auf Basis direkter Vergleiche aus RCT beantwortet.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Durchführung direkter Vergleiche sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen (direkter Vergleich)

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Ausschlusskriterium (A)	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Asthma, deren Asthma nicht adäquat mit hochdosierten ICS und LABA kontrolliert ist	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation
2	Intervention	Einmal tägliche Gabe von IND 150 µg /GLY 50 µg /MF 160 µg	Intervention abweichend	IND/GLY/MF gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Hochdosierte ¹ ICS ² und LABA ³ und LAMA ⁴	Zweckmäßige Vergleichstherapie abweichend	Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) in der Studie	Kein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3
5	Studiendesign	Studie im RCT-Design	Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien	RCT als Studientyp höchster Evidenzstufe mit der höchsten Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 24 Wochen	Studiendauer < 24 Wochen	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Keine Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar, Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Es werden Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten

¹) Dosierung der ICS gemäß Einstufung der nationalen Versorgungsleitlinie 2018 [1]; ICS in hoher Dosis und Höchstdosis werden innerhalb dieses Dossiers unter dem Begriff der hohen Dosis ICS zusammengefasst (siehe Modul 3A dieses Dossiers, Abschnitt 3.2.1)

²) Zur Behandlung des Asthmas zugelassene ICS: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Ciclesonid oder Mometason

³) Zur Behandlung des Asthmas zugelassene LABA: Formoterol, Salmeterol, Vilanterol, Bambuterol oder Clenbuterol

⁴) Zur Behandlung des Asthmas zugelassenes LAMA: Tiotropium

IND/GLY/MF: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat, ICS: Inhalative Kortikosteroide

Kriterium	Einschlusskriterium (E)	Ausschlusskriterium (A)	Begründung
(inhaled corticosteroids), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), LAMA: Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)			

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Die Suchen nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 16.06.2020 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE – über die Suchoberfläche Ovid
- EMBASE – über die Suchoberfläche Ovid
- Cochrane Central Register of Controlled Trials – über die Cochrane-eigene Suchoberfläche

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst und in einheitliche Blöcke zu Intervention und zu Studientyp gegliedert. Die Suche nutzte sowohl Schlagworte als auch Freitextbegriffe. Für MEDLINE und EMBASE wurde zur Selektion von RCT der etablierte Wong-Filter verwendet [5].

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie erfolgt in Anhang 4-A; die Suche diente der Identifizierung von RCT mit IND/GLY/MF als Intervention (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Die Suchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden am 16.06.2020 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- *International Clinical Trials Registry Platform* der WHO (WHO ICTRP, <http://apps.who.int/trialsearch>)

Für die Suche kam eine für das jeweilige Studienregister angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Bei der Recherche wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie erfolgt in Anhang 4-B; die Suche diente der Identifizierung von RCT mit IND/GLY/MF als Intervention (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).

Darüber hinaus wurden am 16.06.2020 folgende Studienergebnisdatenbanken nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und/oder Studienregistersuche identifiziert wurden, durchsucht:

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>)

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA 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 auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 16.06.2020 wurde auf der Webseite des G-BA eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt; die Suche diente der Identifizierung von RCT mit IND/GLY/MF als Intervention. Als Suchbegriffe wurde der Wirkstoffname („Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat“) und der Handelsname („Enerzair[®] Breezhaler[®]“) verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2, Tabelle 4-4) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Im zweiten Schritt wurde ein Volltext-Screening mit zuvor nicht ausgeschlossenen Treffern durchgeführt, die Ausschlussgründe hierzu wurden in Anhang 4-C dokumentiert.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienregistern

Die Auswahl einzuschließender Treffer aus der Suche in Studienregistern erfolgte getrennt für die einzelnen Studienregister und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2, Tabelle 4-4). Grundlage der Selektion waren die im Studienregister hinterlegten Informationen. Die Ausschlussgründe der Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Wie bei der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Selektion der Studien unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

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 Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wird in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-E bewertet. Dazu werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wird für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-E dokumentiert.

Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren sind insbesondere: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient, Prüf- arzt und Prüfpersonal, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren für die Prognose relevanten Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren sind insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des *Intention-to-treat*(ITT)-Prinzips, ergebnisabhängige oder selektive Berichterstattung und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wird dies im vorliegenden Dossier bei der Endpunktdarstellung als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist, wird dies als hohes Verzerrungspotenzial angesehen. Dieser Fall muss auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorliegen (z.B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorliegen). Liegen hingegen zusätzlich Unterlagen – z.B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, werden diese in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einbezogen.

Die Verzerrungspotenzialbewertung wird zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führt nicht zum Ausschluss von Daten.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie dem dazugehörigen Anhang 4-E dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (siehe Anhang 4-E). Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um RCT. Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF herangezogen.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Zur Darstellung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF gegenüber der zVT wird die im Rahmen der Recherche identifizierte Studie ARGON herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.3). Bei der ARGON-Studie handelt es sich um eine nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung aufgesetzte Phase-IIIb-Studie mit, gemäß der Zulassung und der zVT-Festlegung durch den G-BA, zwei Teilpopulationen erwachsener Patienten, deren Asthma unter einer Kombinationstherapie aus ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation aufwiesen. Die Ergebnisse der ARGON-Studie werden zum Nachweis des Zusatznutzens entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes für die Teilpopulation der Patienten mit einer Vortherapie aus hochdosierten ICS und LABA als bewertungsrelevante Population dargestellt (im Folgenden „bewertungsrelevante Population“ genannt). Ergänzend dazu werden im Anhang 4-H ebenfalls Ergebnisse der anderen Teilpopulation der Patienten mit einer Vortherapie aus mitteldosierten ICS und LABA sowie der Gesamtpopulation der ARGON-Studie dargestellt (im Rahmen der Anwendung der Anhebungsregel, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogene Studie ARGON werden die in Tabelle 4-5 dargestellten demographischen Werte und asthma-spezifische Charakteristika für die bewertungsrelevante Population aus den für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Behandlung mit IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO) dargestellt. Die Darstellung erfolgt außerdem für die ARGON-Gesamtpopulation. Zur Beschreibung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich Patientencharakteristika der bewertungsrelevanten Population, die in deutschen Studienzentren behandelt wurden, dargestellt.

Tabelle 4-5: Demographische Werte und Baseline-Charakteristika

Kriterium	Darstellung
Demographische Werte	
Alter	Deskriptive Darstellung ¹
	Anzahl Patienten nach Kategorie: 18–39 Jahre / 40–64 Jahre / > 64 Jahre
Geschlecht	Anzahl Patienten nach Kategorie: männlich / weiblich
Ethnizität	Anzahl Patienten nach Kategorie: Hispanisch / Ostasiatisch / Südostasiatisch / Südasiatisch / Westasiatisch / Russisch / Gemischte Ethnizität / Keine Angabe / Unbekannt / Andere
Gewicht	Deskriptive Darstellung ¹
BMI	Deskriptive Darstellung ¹
Asthma-spezifische Charakteristika	
Dauer des Asthmas	Deskriptive Darstellung ¹
	Anzahl Patienten nach Kategorie: < 1 Jahr / > 1–5 Jahre / > 5–10 Jahre / > 10–15 Jahre / > 15– 20 Jahre / > 20 Jahre
Anzahl der Asthmaexazerbationen im Vorjahr ²	Anzahl Patienten nach Kategorie: 1 / 2 / 3 / ≥ 4
Raucherhistorie	Anzahl Patienten nach Kategorie: Noch nie geraucht / Ex-Raucher / aktueller Raucher / Keine Angabe
Tabakmenge (Durchschnittskonsum)	Deskriptive Darstellung ¹
Zeit, seitdem der Patient nicht mehr raucht	Deskriptive Darstellung ¹
Systolischer Blutdruck	Deskriptive Darstellung ¹
Diastolischer Blutdruck	Deskriptive Darstellung ¹
Herzfrequenz	Deskriptive Darstellung ¹
QTcF	Deskriptive Darstellung ¹

Kriterium	Darstellung
AQLQ-S-Gesamtscore	Deskriptive Darstellung ¹
ACQ-7-Gesamtscore	Deskriptive Darstellung ¹
	Anzahl Patienten nach Kategorien: 1,5–< 2 / 2–<2,5 / ≥ 2,5
ACQ-5-Gesamtscore	Deskriptive Darstellung ¹
	Anzahl Patienten nach Kategorien: 1,5–< 2 / 2–<2,5 / ≥ 2,5
SGRQ-Gesamtscore	Deskriptive Darstellung ¹
Eosinophile zu Baseline ³	Deskriptive Darstellung ¹
	Anzahl Patienten nach Kategorien: < 300 Zellen/μl / ≥ 300 Zellen/μl / Keine Angabe
ICS-Komponente der Vortherapie	Anzahl Patienten nach Kategorien: Niedrigdosierte ICS/LABA/ Mitteldosierte ICS/LABA / Hochdosierte ICS/ LABA / Keine Angabe
Reversibilität der FEV1	Deskriptive Darstellung ¹
	Anzahl Patienten nach Kategorien: < 40 % / 40 –< 50 % / 50 –< 60 % / 60 –< 70 % / 70 –<80 % / > 80 % / Keine Angabe
FEV1 in % des Sollwertes	Deskriptive Darstellung ¹
	Anzahl Patienten nach Kategorien: ≤ 60 % / > 60 %
IgE-Level ⁴	Anzahl Patienten nach Kategorien: ≤ 75 IU/ml / > 75 – ≤ 1500 IU/ml / > 1500 IU/ml / Keine Angabe
	Begleitende Asthmamedikation zu Baseline
OCS	Anzahl Patienten
LTRA	Anzahl Patienten
Biologika (je Wirkstoff)	Anzahl Patienten
Andere ⁵	Anzahl Patienten
¹) Darstellung von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite ²) Anzahl der Asthmaexazerbationen in den 12 Monaten vor Studienbeginn, die eine Behandlung erforderlich machten ³) Eine Eosinophilen-Konzentration von ≥ 300 Zellen/μl entspricht laut NVL 2018 dem Nachweis eines schweren eosinophilen Asthmas [1]. ⁴) Die angegebenen Grenzwerte folgen dem Therapiehinweis des G-BA für die Verordnung von Omalizumab [6]. ⁵) Hierunter sind unter anderem Patienten mit Xanthinderivaten wie Theophyllin, Antihistaminika, Antibiotika und Mastzellstabilisatoren. AQLQ-S: standardisierte Version des <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , ACQ-7: <i>Asthma Control Questionnaire</i> (7 Fragen), ACQ-5: <i>Asthma Control Questionnaire</i> (5 Fragen), BMI: <i>body mass index</i> , ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>), IgE: Immunglobulin E, IU: Internationale Einheit (<i>international unit</i>), LTRA:	

Kriterium	Darstellung
Leukotrienantagonist, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, OCS: Orale Kortikosteroide (oral corticosteroids), QTcF: QT-Intervall gemäß Fridericia-Korrektur, SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>	

Darüber hinaus werden für Patienten der ARGON, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, die in Tabelle 4-6 genannten Informationen zu Anpassungen des OCS-Gebrauchs während der Studie jeweils für die für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme (IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO) gezeigt, um zusätzlich den Grad der Asthmakontrolle zu beurteilen.

Tabelle 4-6: OCS-Gebrauch im Studienverlauf

Kriterium	Darstellung
OCS-Gebrauch im Studienverlauf	
OCS-Gebrauch zu Baseline	
Mindestens ein OCS	Anzahl Patienten
OCS (je Wirkstoff)	Anzahl Patienten
	Deskriptive Darstellung der Dosierung ²
	Deskriptive Darstellung der Dauer ²
Eskalation von OCS während der Studie	
Mindestens ein OCS	Anzahl Patienten
OCS (je Wirkstoff)	Anzahl Patienten
	Deskriptive Darstellung der Dosierung ²
	Deskriptive Darstellung der Dauer ²
Beginn einer Therapie mit OCS während der Studie	
Mindestens ein OCS	Anzahl Patienten
OCS (je Wirkstoff)	Anzahl Patienten
	Deskriptive Darstellung der Dosierung ²
	Deskriptive Darstellung der Dauer ²
¹) Darstellung von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite ²) Darstellung von Mittelwert, Median OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroid</i>), RAN: <i>Randomized Set</i>	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Somit lassen sich patientenrelevante Endpunkte in die folgenden Endpunktkategorien aufteilen: Morbidität („Verbesserung des Gesundheitszustands“, „Verkürzung der Krankheitsdauer“),

Mortalität („Verlängerung des Überlebens“), Lebensqualität („Verbesserung der Lebensqualität“) und Nebenwirkungen („Verringerung von Nebenwirkungen“). Die konkreten therapeutischen Ziele, die erreicht werden sollen, sind dabei indikations-, krankheits- und patientenspezifisch.

Die Erkrankung Asthma äußert sich in respiratorischen Symptomen, wie beispielsweise Kurzatmigkeit und Atemnot, Engegefühl im Brustkorb und Giemen. Weiterhin können akute Phasen der verstärkten Symptomzunahme (Exazerbationen) auftreten, welche für die Patienten in besonderem Maße belastend sind (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.1). Endpunkte, welche die Häufigkeit oder das Ausbleiben des Auftretens asthmatypischer Symptome bzw. deren Kontrolle messen, werden im Rahmen der Kategorie Morbidität dargestellt.

Des Weiteren geht die Erkrankung mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Daher werden ebenfalls Endpunkte dargestellt, die eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden.

Daneben werden im Rahmen dieses Dossiers auch Endpunkte zur Beurteilung der Effekte von IND/GLY/MF in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen – beide in den Studien im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) erhoben – gezeigt.

Die in § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA genannten Zielgrößen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) werden in der für diese Nutzenbewertung herangezogene Studie ARGON somit umfassend abgedeckt.

Tabelle 4-7 zeigt eine vollständige Auflistung der patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie ARGON erhoben wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Eine ausführliche Beschreibung der Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität, Operationalisierung und Darstellung im Dossier findet sich im Nachgang der Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung von IND/GLY/MF

Endpunkt	Darstellung
Mortalität	
Tod jeglicher Ursache	Anteil der Patienten mit Ereignis
Morbidität	
Asthmakontrolle anhand des ACQ-5	Mittlere Veränderung gegenüber Baseline
	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung des Punktwertes) um mindestens 0,5 Punkte

Endpunkt	Darstellung
Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer) • Schwere Asthmaexazerbationen • Komponenten der schweren Asthmaexazerbationen <ul style="list-style-type: none"> – OCS-Gebrauch für mindestens 3 konsekutive Tage – Aufnahme in eine Notfallambulanz – Hospitalisierung – Tod aufgrund von Asthmaexazerbationen 	Ereigniszeitanalyse Annualisierte Rate
Elektronisches Patiententagebuch (<i>eDiary</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Asthmasymptome <ul style="list-style-type: none"> – Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen – Anteil der Tage ohne Symptome am Tag – Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen – Anteil der Tage ohne Asthmasymptome • Gebrauch von Bedarfsmedikation <ul style="list-style-type: none"> – Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht – Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag – Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation 	Mittlere Veränderung gegenüber Baseline
Lungenfunktion anhand der FEV1 zum Talspiegel	Mittlere Veränderung gegenüber Baseline
Lebensqualität	
AQLQ-S <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore • Symptomscore • Score zur Einschränkung der Aktivität • Score zur emotionalen Verfassung • Score zu Umwelteinflüssen 	Mittlere Veränderung gegenüber Baseline Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Erhöhung des Punktwertes) um mindestens 0,5 Punkte ¹
SGRQ <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore • Symptomscore • Aktivitätsscore • Belastungsscore 	Mittlere Veränderung gegenüber Baseline Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung des Punktwertes) um mindestens 4 Punkte ¹
Nebenwirkungen	
UE <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE^{3,2} • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer²)³ • SUE^{3,2} • Studienabbrüche aufgrund von UE³ • Therapieabbrüche aufgrund von UE³ • UE von besonderem Interesse⁴ 	Anteil der Patienten mit Ereignis

Endpunkt	Darstellung
<p>¹⁾ Darstellung für den Gesamtscore</p> <p>²⁾ Auch ohne Berücksichtigung asthmaspezifischer UE</p> <p>³⁾ Auch differenziert nach Systemorganklasse (<i>system organ class</i>, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (<i>preferred term</i>, PT)</p> <p>⁴⁾ Auch differenziert nach Schweregrad: mild, moderat, schwer, schwerwiegend</p> <p>ACQ-5: <i>Asthma Control Questionnaire</i> (5 Fragen), OCS: Orale Kortikosteroide (oral corticosteroids), <i>eDiary</i>: elektronisches Patiententagebuch, FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>), AQLQ-S: standardisierte Version des <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>, SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Mortalität

Tod jeglicher Ursache

Operationalisierung

In der Studie ARGON wurde die Mortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Die Darstellung im Dossier erfolgt als Anteil verstorbener Patienten im Zeitraum zwischen der Baseline-Erhebung und dem Ende der Nachbeobachtungsphase.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Mortalität ergibt sich unmittelbar aus § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA („Verlängerung des Überlebens“).

Validität

Die Erfassung von Todesfällen stellt einen uneingeschränkt validen Endpunkt dar.

Morbidität

Asthmakontrolle anhand des Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)

Der *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) stellt einen validierten Fragebogen zur Erhebung des Grades der Asthmakontrolle dar. Der ACQ misst die Kontrolle der Asthmasymptome anhand von sieben Fragen (ACQ-7): fünf Fragen zur patientenberichteten Beurteilung der Symptome, eine Frage zur Verwendung von Bedarfsmedikation und eine Frage zur Einschränkung der Lungenfunktion [7]. In der Studie ARGON wurde zwar der ACQ-7 als Einschlusskriterium und zur Asthmakontrolle angewendet; für dieses Dossier wurde jedoch der ACQ-5 ausgewertet, welcher nur die Fragen 1 bis 5 enthält. Die Fragen zur Nutzung von Bedarfsmedikation und die Einschränkung der Lungenfunktion werden für den ACQ-5 nicht berücksichtigt. Der ACQ-5 besitzt eine validierte *minimal important difference* (MID) von 0,5 Punkten [8].

Operationalisierung

Der ACQ-5 besteht aus fünf Fragen zu asthmatypischen Symptomen und Einschränkungen, die auf einer 7-Punkte-Skala von 0 („vollständig kontrolliert“) bis 6 („stark unkontrolliert“) durch den Patienten bewertet werden. Die Fragen beziehen sich auf die letzten sieben Tage und werden gleich gewichtet. Das arithmetische Mittel der fünf Antworten bildet den ACQ-5-Gesamtwert.

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung des ACQ-5-Gesamtwertes über die 24-wöchige Behandlungszeit untersucht. Darüber hinaus wird eine Responderanalyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung – bestimmt anhand der MID von 0,5 Punkten – von Baseline bis Woche 24 durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse. Darüber hinaus werden für den gesamten in die Analyse eingehenden Zeitraum die Rücklaufquoten für den ACQ-5 dargestellt.

Patientenrelevanz

Im Rahmen des ACQ-5 werden asthmatypische Symptome und Einschränkungen – wie nächtliches Erwachen durch Asthma, Kurzatmigkeit oder eine Einschränkung von Aktivitäten – in den letzten sieben Tagen abgefragt und durch den Patienten bewertet [7]. Eine Verbesserung des ACQ-5 bildet somit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten unmittelbar ab, woraus sich die Patientenrelevanz des Endpunktes nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ergibt. Das Erreichen der bestmöglichen Asthma- bzw. Symptomkontrolle, das laut Leitlinien durch ähnliche Parameter erfasst wird, stellt eines der wichtigsten Therapieziele in der Indikation Asthma dar (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2) [1, 9].

Validität

Der ursprüngliche ACQ-7 wurde in einer 9-wöchigen Studie mit 50 Asthmapatienten validiert – mit guten Werten für Konstruktvalidität (demonstriert u. a. anhand der Korrelation mit dem *Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ), Test-Retest-Reliabilität und Änderungssensitivität [7]. Die kürzere Variante ACQ-5 wurde anschließend durch *post-hoc*-Analysen mehrerer großer klinischer Phase-III-Studien in der Indikation Asthma validiert [8, 10]. In beiden unabhängigen Untersuchungen demonstrierte der ACQ-5 ähnlich gute psychometrische Eigenschaften wie die Originalversion. Es zeigte sich eine hohe Konstruktvalidität des ACQ-5 (gemessen u. a. anhand der Korrelation mit dem ACQ-7 sowie dem AQLQ) und eine gute interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität sowie Änderungssensitivität [8, 10]. Weiterhin hat der G-BA den ACQ-5 in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Asthma, in den Verfahren zu Reslizumab (D-271) und Benralizumab (D-341), bereits zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [11, 12].

Anhand ankerbasierter Methoden wurde für den ACQ-5 eine MID von 0,5 Punkten ermittelt; als Anker wurde in der Studie die klinisch relevante Verbesserung des Mini-AQLQ, einer validierten Kurzversion des AQLQ, um 0,5 Punkte herangezogen [8]. Die MID von 0,5 Punkten stellt die allgemein akzeptierte Relevanzschwelle einer Veränderung des ACQ-5-Gesamtscores dar.

Exazerbationen

Bei der Erhebung von Exazerbationen (auch: akutes Asthma, Asthmaanfall), d.h. akuten Phasen einer starken Symptomzunahme und/oder einer Abnahme der Lungenfunktion, die über das patientenindividuell übliche Maß an Variabilität hinausgehen, handelt sich um einen allgemein anerkannten patientenrelevanten und validen Endpunkt in der Indikation Asthma [1, 9, 13].

Operationalisierung

Die Asthmaexazerbationen wurden im Rahmen der Studie ARGON über das *eDiary*, die Spirometrie, den Gebrauch von OCS, die Besuche der Notaufnahme und die Krankenhausaufenthalte erfasst. Das *eDiary* dokumentiert dabei täglich die Asthmasymptome bzw. Symptomverschlechterungen, den Gebrauch von Bedarfsmedikation sowie den expiratorischen Spitzenfluss (PEF, *Peak Flow*) über das im *eDiary*-integrierte *Peakflowmeter*. Mittels der Spirometrie wurde bei jeder Visite im Studienzentrum die FEV1 erhoben. Die Exazerbationen wurden vom Prüfarzt anhand dieser erfassten Kriterien im *Asthma Exacerbation Episode* CRF folgendermaßen kategorisiert:

Schwere Exazerbationen

Schwere Exazerbationen wurden als eine Verschlechterung von Asthmasymptomen (wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge) definiert, welche eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen erforderlich machte:

- Gabe oder Erhöhung von OCS für mindestens drei aufeinanderfolgende Tage
und/oder
- Notwendigkeit der Aufnahme in eine Notfallambulanz (oder eine lokale äquivalente Struktur)
und/oder
- Hospitalisierung aufgrund von Asthma
und/oder
- Tod aufgrund von Asthma.

Diese Definition entspricht derjenigen der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Asthma [13].

Moderate Exazerbationen

Moderate Exazerbationen wurden als das Auftreten von zwei oder mehr der folgenden Ereignisse definiert:

- Progressive Verschlechterung von mindestens einem Asthmasymptom wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge. Die Symptome sollten über das patientenindividuell übliche Maß an Variabilität hinausgehen und mindestens zwei konsekutive Tage andauern.
- Erhöhter Verbrauch an Bedarfsmedikation, definiert durch:
 - $\geq 50\%$ Erhöhung des Verbrauchs an kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA, *short-acting beta-2 agonists*) gegenüber der Baseline-Erhebung und > 8 Hübe an zwei von drei konsekutiven Tagen

oder

 - Nächtliches Erwachen, das den Einsatz von SABA erforderlich machte, an mindestens drei von vier konsekutiven Nächten.
- Verschlechterung der Lungenfunktion, die für mindestens zwei oder mehr Tage andauerte, die aber nicht schwer genug war, um den Einsatz von OCS für mehr als zwei Tage oder eine Hospitalisierung erforderlich zu machen. Eine solche Verschlechterung ist definiert durch:
 - $\geq 20\%$ Verschlechterung der FEV1 gegenüber Baseline

oder

 - $\geq 20\%$ Verschlechterung des PEF am Morgen oder Abend gegenüber Baseline an mindestens zwei von drei konsekutiven Tagen

oder

 - $< 60\%$ des vorhergesagten PEF gegenüber Baseline.

Auch diese Definition ist angelehnt an die Vorgaben der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Asthma [13].

Milde Exazerbationen

Milde Exazerbationen wurden als das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- Verschlechterung von mindestens einem Asthmasymptom wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge

oder

- erhöhter Verbrauch an Bedarfsmedikation

oder

- Verschlechterung der Lungenfunktion, die für mindestens zwei oder mehr Tage andauerte, die aber nicht schwer genug war, um den Einsatz von OCS oder eine Hospitalisierung erforderlich zu machen. Eine solche Verschlechterung ist definiert durch:

- ≥ 20 % Verschlechterung der FEV1 gegenüber Baseline

oder

- ≥ 20 % Verschlechterung des PEF am Morgen oder Abend gegenüber Baseline an mindestens zwei von drei konsekutiven Tagen

oder

- < 60 % des vorhergesagten PEF gegenüber Baseline.

Die im CRF dokumentierten „Start“- und „Ende“-Zeitpunkte der Exazerbationen wurden herangezogen, um zu ermitteln, ob es sich bei zwei nacheinander aufgetretenen Exazerbationen, um getrennte Ereignisse oder um ein längeres einzelnes Ereignis handelt. Bei Ereignissen, die weniger als sieben Tage auseinanderlagen, wird von einer einzigen Exazerbation ausgegangen. Dabei wird der Schweregrad der Exazerbation mit der höheren Kategorie bewertet.

Im Rahmen dieses Dossiers werden folgende Analysen dargestellt:

- Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)
- Schwere Asthmaexazerbationen
- Komponenten der schweren Asthmaexazerbationen
 - OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen (für mindestens drei aufeinanderfolgende Tage)
 - Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen
 - Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen
 - Tod aufgrund von Asthmaexazerbationen.

Zu allen Unterpunkten werden sowohl Ereigniszeitanalysen als auch annualisierte Raten gezeigt. Alle genannten Analysen umfassen den Zeitraum zwischen Baseline-Erhebung und Woche 24.

Patientenrelevanz

Exazerbationen können in ihrem Schweregrad variabel sein; insbesondere schwere Exazerbationen beeinträchtigen die Betroffenen in den Funktionen des täglichen Lebens in bedeutendem Ausmaß. Schwere Exazerbationen treten häufig ohne Vorankündigung auf, bedürfen einer Therapieanpassung (hochdosierte OCS), die mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist, und können mit Krankenhausaufenthalten einhergehen oder unbehandelt sogar zum Tod durch Ersticken führen (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.1) [1, 9]. Die Therapieanpassungen mit OCS können kurzfristig zur akuten Behandlung und langfristig zur Vermeidung von Exazerbationen eingesetzt werden. Dabei geht eine häufige oder langfristige Einnahme von Dosen oberhalb der Cushing-Schwelle ($\geq 7,5$ mg Prednison-Äquivalent pro Tag) mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie beispielsweise Bluthochdruck, gastrointestinales Leiden oder Osteoporose, einher [14]. Diese Nebenwirkungen können durch gute Asthmakontrolle und den Verzicht von OCS vermieden werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Auslösende Faktoren für Exazerbationen können z. B. Atemwegsinfekte oder Allergenexposition sein [14]. Darüber hinaus stellen Exazerbationen einen wichtigen Faktor zur Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas dar [1]. So definieren auch die Leitlinien eine Vermeidung von Exazerbationen als eines der wichtigsten Therapieziele in der Indikation Asthma [1, 9].

Aus den genannten Gründen bildet eine Verminderung der Häufigkeit von Exazerbationen, insbesondere von schweren Exazerbationen, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten ab, woraus sich die Patientenrelevanz des Endpunktes in der Kategorie Morbidität nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA ergibt.

Validität

Insbesondere bei schweren Exazerbationen handelt es sich um einen validen Morbiditätsendpunkt, der in der Studie ARGON durch eine Symptomverschlechterung definiert wurde und für den Patienten mit bedeutenden Einschränkungen verbunden war. So musste eine Symptomverschlechterung, die als schwere Exazerbationen bewertet wurde, in Verbindung mit einem von vier objektiv und valide erfassbaren Kriterien, gemäß der Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Asthma [13], auftreten. Zum einen wurde eine Symptombehandlung durch Gebrauch von OCS über mindestens drei konsekutive Tage, welche durch den Prüfarzt angeordnet und dokumentiert wurde, als schwere Exazerbation gewertet (Kriterium 1). Bei einer Behandlung mit hohen Dosen OCS, welche bei einer schweren Exazerbation angezeigt ist [1, 9], handelt es sich um eine Therapie, die mit Nebenwirkungen verbunden ist (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.1) [15]. Es ist somit davon auszugehen, dass eine solche Therapie durch den Prüfarzt lediglich in begründeten Fällen bei einer signifikanten Symptomverschlechterung des Patienten initiiert wurde, unterstützt durch Befunde des Patiententagebuchs und der spirometrischen Messungen. Auch die Kriterien einer Aufnahme in eine Notfallambulanz bzw. Hospitalisierung aufgrund von Asthma stellen valide objektiv

erfassbare Faktoren dar, welche die Signifikanz der vorangegangenen Symptomverschlechterung belegen (Kriterium 2 und 3). Gleiches gilt zweifelsfrei für den Tod aufgrund von Asthma (Kriterium 4). Alle Arten von Asthmaexazerbationen wurden gemäß Studienprotokoll im CRF vom Prüfarzt dokumentiert.

Die Erfassung schwerer Exazerbationen – in der Operationalisierung der Studie ARGON – wird von der EMA in ihrer Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Asthma ausdrücklich empfohlen [13]. Weiterhin hat der G-BA in den zurückliegenden und abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Asthma – den Verfahren zu Mepolizumab (D-211, Erwachsene), Reslizumab (D-271) und Benralizumab (D-341) – Endpunkte zu schweren Exazerbationen zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen [11, 12, 16-19].

Elektronisches Patiententagebuch (eDiary)

Mithilfe des *eDiary* wurde in der Studie ARGON das Auftreten von Asthmasymptomen, der Gebrauch von Bedarfsmedikation und der PEF durch den Patienten täglich erfasst. Diese Bewertung wird heutzutage standardmäßig in klinischen Studien in der Indikation Asthma durchgeführt [20].

Operationalisierung

Das *eDiary* umfasste sieben Fragen zu Asthmasymptomen (zwei Fragen morgens, fünf Fragen abends) und zwei Fragen zu dem Gebrauch von Bedarfsmedikation (jeweils eine Frage morgens und abends). Die Patienten füllten das *eDiary* zweimal täglich aus – jeweils zur selben Zeit am Morgen und etwa 12 Stunden später am Abend.

Das *eDiary* erfasst folgende sieben Fragen zu Asthmasymptomen [21]:

Morgens:

1. „Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?“
2. „Hatten Sie Asthmasymptome beim Erwachen am Morgen?“

Abends:

3. „Haben Ihre respiratorischen Symptome Sie in Ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt?“
4. „Wie schwerwiegend war die Kurzatmigkeit heute?“
5. „Wie war Ihr Giemen während der letzten 12 Stunden?“
6. „Wie war Ihr Husten während der letzten 12 Stunden?“
7. „Hatten Sie Brustenge während der letzten 12 Stunden?“

Die Beantwortung dieser symptombezogenen Fragen des *eDiary* erfolgte durch den Patienten selbst auf einer 5-Punkte-Skala (0 = keine Beeinträchtigung bis 4 = sehr starke Einschränkung) [21]. Es werden auf Basis dieser *eDiary*-Einträge der Patienten folgende zusammenfassende Analysen zu Asthmasymptomen im Rahmen dieses Dossiers dargestellt:

- Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen (Frage 2 mit „0“ beantwortet)
- Anteil der Tage ohne Symptome am Tag (Fragen 3–7 mit „0“ beantwortet)
- Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen (Frage 1 mit „0“ beantwortet)
- Anteil der Tage ohne Asthmasymptome (Fragen 1–7 mit „0“ beantwortet)

Zum Gebrauch von Bedarfsmedikation wurden die Patienten jeweils morgens und abends nach der Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in den vergangenen 12 Stunden gefragt (insgesamt zwei Fragen). Folgende Auswertungen zur Bedarfsmedikation werden im Rahmen dieses Dossiers dargestellt:

- Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht
- Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag
- Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation

Dabei wird für die einzelnen Kriterien jeweils die Veränderung über die 24- wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline untersucht. Darüber hinaus werden für den gesamten in die Analyse eingehenden Zeitraum die Rücklaufquoten für das *eDiary* dargestellt.

Patientenrelevanz

Asthmasymptome, welche durch den Patienten direkt als Beeinträchtigung wahrgenommen und in einem elektronischen Tagebuch aufgezeichnet werden, sind unmittelbar patientenrelevant. Dies gilt insbesondere für Beschwerden, die eine Verschlechterung des Asthmas anzeigen – beispielsweise Atemnot, Engegefühl in der Brust oder Husten [22]. Die Erhebung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation durch den Patienten ist ebenfalls patientenrelevant, da davon auszugehen ist, dass ein Patient seine Bedarfsmedikation nur dann anwendet, wenn er sich dazu – aufgrund akut erlebter Beschwerden – veranlasst fühlt. Daher definieren auch die Leitlinien eine Reduktion von Bedarfsmedikation als Therapieziel in der Indikation Asthma [1, 9]. Eine Verringerung von Asthmasymptomen sowie des Gebrauchs von Bedarfsmedikation stellen eine „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA dar. Die Aufzeichnung dieser Beobachtungen im Patiententagebuch unterstützt die Beurteilung der Asthmakontrolle und die Behandlung.

Validität

In dem *eDiary* erfasste der Patient seine Beeinträchtigungen, seinen Gebrauch an Bedarfsmedikation und den PEF selbst und unmittelbar. Die Patienten erhielten eine angemessene Schulung und Anleitung zur Verwendung des *eDiary* und wurden angewiesen, das *eDiary* routinemäßig zweimal täglich auszufüllen – jeden Morgen zur gleichen Zeit und ca. 12 Stunden später am Abend. Bei den Studienvisiten wurde die korrekte Handhabung und die Adhärenz anhand der Zeitpunkte der Inhalation der Studienmedikation, die der Patient in das *eDiary* eingetragen hatte, überprüft.

Die Beurteilung der Symptomatik ist ein valides Vorgehen, um die Asthmaschwere und den Krankheitsverlauf zu bestimmen. Dies zeigt auch die NVL 2018 [1]. Dabei werden die zur Beurteilung des Grades der Asthmakontrolle im *eDiary* erhobenen Fragen (Häufigkeit der Symptome am Tag, Häufigkeit des nächtlichen Erwachens und Gebrauch von Bedarfsmedikation) aufgegriffen. Die Auswertungen in diesem Dossier bestimmen die Symptomatik auf ähnliche Weise. Darüber hinaus wird zudem die konservative Analyse der Tage ohne Asthmasymptome herangezogen, die die Tage misst, an denen der Patient vollständig symptomfrei ist. Auch können die Antworten im *eDiary* zu den Asthmasymptomen zu einem Asthmasymptom-Score zusammengefasst werden

Außerdem ist das Führen eines Patiententagebuchs in der Indikation Asthma weitverbreitete Praxis. So empfiehlt das Disease-Management-Programm (DMP) für Asthma, dass zur Therapiesteuerung und zur Beurteilung der Asthmakontrolle unter anderem auch die Patiententagebücher bei jedem Patientenkontakt vom behandelnden Arzt geprüft werden sollen [23]. Die Deutsche Lungenstiftung erklärt, dass durch das Führen eines Asthmatagebuchs der gesundheitliche Zustand der Patienten abgebildet werden kann [24]. Auch die Krankenkassen empfehlen Patienten das Verwenden von Patiententagebüchern. So beschreibt etwa die AOK, dass ein Tagebuch zur Erfassung der Symptome und der Asthmaverschlechterung geführt werden sollte [25].

Insgesamt zeigt sich, dass Patiententagebücher in der Praxis weitverbreitet sind und ihnen ein wesentlicher Anteil der Asthmathherapie zugeschrieben wird, da der Patient eigenverantwortlich in die Therapie mit einbezogen wird und dies so zu einem besseren Behandlungserfolg beitragen kann. So war auch das *eDiary* in der Studie ARGON ein elementarer Bestandteil der kontinuierlichen Beobachtung der Asthmakontrolle. Ähnlich wie im alltäglichen Versorgungskontext kann das *eDiary* daher auch in der Studie herangezogen werden, um die Asthmasymptomatik und den Grad der Asthmakontrolle zu beurteilen. Insbesondere bei stetigem Gebrauch ist das Patiententagebuch, bzw. das in der Studie verwendete *eDiary*, als ein valides Erhebungsinstrument zur Asthmasymptomatik und zur Bedarfsmedikation anzusehen. Dies wurde auch in einer früheren Bewertung des IQWiG in der Indikation Asthma bestätigt, das das nächtliche Erwachen und den Anteil symptomfreier Tage zur Bewertung eines Zusatznutzens heranzieht [26].

Lungenfunktion anhand der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1)

Die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) ist ein dynamischer, zeitabhängiger Messparameter zur Bestimmung der Lungenfunktion. Dabei ist die FEV1 das Atemvolumen, das nach maximaler Inspiration mit voller Kraft innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann [27].

Operationalisierung

Im Rahmen dieses Dossiers wird die Veränderung der FEV1 zum Talspiegel über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline dargestellt.

Der FEV1 zum Talspiegel wird vor der Verabreichung der nächsten Dosis IND/GLY/MF bzw. SAL/FLU + TIO gemessen und ist somit die FEV1 24 Stunden nach der Inhalation der letzten Dosis IND/GLY/MF bzw. 12 Stunde nach der letzten Dosis SAL/FLU. Die FEV1 zum Talspiegel ist der Mittelwerte der beiden FEV1-Werte, die -45 min und -15 min vor der nächsten Abenddosis gemessen wurden.

Die für die FEV1-Messung benutzten Spirometer erfüllten die Spezifikationen und Leistungskriterien der ATS/ERS [28]. Die verwendeten Spirometer wurden jeden Morgen kalibriert, bevor spirometrische Messungen für die Studie durchgeführt wurden. Zudem wurden Patienten angewiesen an Studientagen, an denen eine Spirometrie durchgeführt wurde, in bestimmten Zeiträumen vor der Messung auf koffeinhaltige und alkoholische Getränke sowie auf das Rauchen zu verzichten. Das Prüfpersonal stellte sicher, dass eine sorgfältige Einweisung des Patienten stattgefunden hat. Zur Messung des FEV1 wurde der Patient angewiesen, eine maximale Inspiration mit anschließender maximaler forcierter Expiration für mindestens 6 Sekunden durchzuführen. Die Ausatmung erfolgte dabei schnell und unter maximaler Anstrengung.

Patientenrelevanz

Die FEV1 spiegelt die eingeschränkte Lungenfunktion von Asthmatikern, insbesondere deren Schwierigkeiten bei der Ausatmung, direkt wider. Die FEV1 wird in der klinischen Praxis herangezogen, um die Schwere des Asthmas zu beurteilen. Nach der NVL 2018 liegt beispielsweise schweres Asthma vor, wenn unter maximaler ICS-Therapie und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) eine Atemwegsobstruktion mit einer FEV1 < 80 % des Sollwertes vorliegt [1]. Zudem kann die FEV1 auch indikationsübergreifend zur Klassifikation der Schwere von Atemwegserkrankungen herangezogen werden [29]. Folglich empfehlen auch die Leitlinien die regelmäßige Erhebung der FEV1 zur Verlaufskontrolle und zur Antizipation zukünftiger Symptomverschlechterungen. Die FEV1 stellt zudem nachweislich einen prädiktiven Faktor für zukünftige Exazerbationen dar [9, 30].

Validität

Die Erhebung der FEV1 mittels spirometrischer Verfahren ist ein validiertes Verfahren zur Bestimmung der Lungenfunktion von Patienten mit Asthma und Routine bei der klinischen Interpretation des Asthmas [27].

Lebensqualität

Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

Bei dem AQLQ, der in der Studie ARGON in der standardisierten Version „AQLQ-S“ angewendet wurde, handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Asthma [31, 32]; die validierte klinisch relevante Änderung bzw. MID beträgt 0,5 Punkte [33].

Operationalisierung

Der AQLQ-S-Fragebogen besteht aus 32 Fragen und bildet folgende vier Domänen ab:

- Einschränkungen der Aktivität (11 Items)
- Symptome (12 Items)
- Emotionale Verfassung (5 Items)
- Umwelteinflüsse (4 Items)

Die Beantwortung der Fragen des AQLQ-S erfolgt durch den Patienten selbst auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr starke Beeinträchtigung bis 7 = keine Beeinträchtigung). Der jeweilige Domänenscore ist der Mittelwert der Items in der entsprechenden Domäne. Der AQLQ-Gesamtscore (Skala 1–7) berechnet sich als Mittelwert aller 32 Antworten. Entsprechend der genannten Einteilung spiegelt eine Erhöhung des Punktwertes eine Verbesserung bzw. eine Verminderung des Punktwertes eine Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten wider [31].

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung des AQLQ-S über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline untersucht; dabei werden die Veränderung des Gesamtscores sowie der einzelnen Domänen dargestellt. Darüber hinaus wird eine Responderanalyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtscores – bestimmt anhand der MID von 0,5 Punkten – von Baseline bis Woche 24 durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse. Darüber hinaus werden für den gesamten in die Analyse eingehenden Zeitraum die Rücklaufquoten für den AQLQ-S dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit unkontrolliertem Asthma erleben erhebliche Einschränkungen ihrer Lebensqualität [34] (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Eine Verbesserung der Lebensqualität ist laut § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA unmittelbar patientenrelevant. Ebenso werden von den Leitlinien eine Verbesserung der gesundheits- und asthmapbezogenen Lebensqualität und der sozialen Teilhabe als entscheidende Therapieziele in der Indikation definiert [1, 9]. Zudem wird der AQLQ als grundsätzlich geeignetes Messinstrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Indikation Asthma vom G-BA angesehen [35].

Validität

Die Originalversion des AQLQ wurde in einer 8-wöchigen einarmigen Kohortenstudie mit 39 erwachsenen Asthmapatienten validiert [36, 37]. Der AQLQ-S, stellt eine Weiterentwicklung des AQLQ dar: die fünf Items der Domäne „Einschränkung der Aktivität“, die in der Originalversion durch den Patienten individuell spezifiziert wurden, sind in dieser Version durch generische Aktivitäten ersetzt und somit standardisiert. Der AQLQ-S ist daher für große klinische Studien besser geeignet als die nicht standardisierte Originalversion [31]. Der AQLQ-S wurde in einer 9-wöchigen Studie mit 40 Patienten anhand der Originalversion validiert. Im Ergebnis zeigte der Gesamtscore des AQLQ-S eine hohe Konstruktvalidität – gemessen über hohe Korrelation mit dem AQLQ; zudem wies der AQLQ-S eine mit dem AQLQ vergleichbare, hohe Reliabilität und Änderungssensitivität auf [31]. In einer weiteren Studie (N = 91 Patienten) wurde der AQLQ-S anhand der *ecological momentary assessment*-Methode, welche das alltägliche Leben von Patienten abbildet, erneut validiert [32]. Darüber hinaus empfiehlt die EMA eine Verwendung des AQLQ-S als validierten Fragebogen zur Erfassung der asthmabezogenen Lebensqualität in klinischen Studien in der Indikation Asthma [13].

Unter Verwendung ankerbasierter Methoden wurde im Rahmen der Validierungsstudie des AQLQ eine MID von 0,5 Punkten für den AQLQ-Gesamtscore ermittelt [33]. Der Anker bestand aus einer Skala, auf der der Patient eine ganzheitliche Einschätzung (*global rating of change*) in Bezug auf Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zur vorangegangenen Visite vornahm. Die MID war über die Domänen des AQLQ konstant und bildete sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung verlässlich ab [33]. In einer weiteren Studie mit 198 Patienten mit Asthma wurde diese MID mithilfe verteilungsbasierter Methoden über den *standard error of measurement* (SEM) bestätigt. Die Autoren identifizierten für die einzelnen Domänen zur Detektion eines relevanten Unterschieds Schwellenwerte von 0,35–0,61 Punkten und damit ähnliche Werte wie die zuvor ermittelte MID von 0,5 Punkten [33, 38]. Die für die Originalversion bestimmte MID von 0,5 Punkten ist auch auf den AQLQ-S anwendbar [39]. Dies ergibt sich aus der Ähnlichkeit der beiden Fragebögen und deren nahezu identischen Bewertungseigenschaften [31]. Wenngleich teilweise methodische Limitationen der Studien zur Ermittlung der MID des AQLQ bestehen und diskutiert worden sind, wie beispielsweise die eher geringe Patientenzahl in der Studie von Juniper *et al.* [33], ist das Kriterium zur Bestimmung einer klinisch relevanten Veränderung des AQLQ-S-Gesamtscores in klinischen Studien weiterhin anerkannt [39-41]. Auch der G-BA kam in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu dem Entschluss, dass die MID von 0,5 Punkten als Relevanzschwelle des AQLQ-S als derzeit etabliertes Maß zugrunde zu legen sei [42].

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Der SGRQ ist ein validierter, seit Langem etablierter und weit verbreiteter Fragebogen zur Erfassung der Auswirkungen von Erkrankungen der Lunge auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität [43, 44]; die validierte MID des SGRQ beträgt 4 Punkte [45].

Operationalisierung

Der SGRQ-Fragebogen besteht aus 50 Fragen, die in folgende drei Domänen eingeteilt sind:

- Symptome (Teil 1, 8 Items)
- Aktivität (Teil 2, 16 Items)
- Belastung (Teil 2, 26 Items)

Für jede Domäne und den Gesamtscore werden, unter spezifizierter Gewichtung der Items, Werte berechnet; diese liegen zwischen einem niedrigsten möglichen Wert von „0“ und einem höchsten möglichen Wert von „100“ [46]. Höhere Werte entsprechen stärkeren Einschränkungen der Lebensqualität.

Im vorliegenden Dossier wird für die ARGON-Studie die Veränderung des SGRQ in Woche 24 gegenüber Baseline untersucht; dabei werden die Veränderungen des Gesamtscores sowie der einzelnen Domänen dargestellt. Weiterhin wird eine Responderanalyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtscores – bestimmt anhand der MID von 4 Punkten – von Baseline bis Woche 24 durchgeführt. Darüber hinaus werden für den gesamten in die Analyse eingehenden Zeitraum die Rücklaufquoten für den SGRQ dargestellt.

Patientenrelevanz

Siehe Ausführungen zu Patientenrelevanz des Endpunktes „AQLQ“ (S. 58).

Validität

Die guten psychometrischen Eigenschaften des SGRQ wurden im Rahmen seiner Entwicklung in mehreren Validierungsstudien etabliert [43, 44]. Eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität wurde in einer Kohortenstudie mit 40 Patienten mit Asthma demonstriert [44]. In einer größeren Studie mit 141 Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthmatiker und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*]) wurde die gute Konstruktvalidität des SGRQ anhand der Korrelation seiner Domänen und des Gesamtscores mit anderen Parametern wie der 6-Minuten Gehstrecke (6-MWD, *6-minute walk distance*; hier Korrelation insbesondere für die Domäne „Aktivität“), asthmatypischer Symptome (hier für „Symptome“) und dem Auftreten von Angstzuständen und Depression (hier für „Belastung“) gezeigt [44]. In derselben Studie konnte in einem Zeitraum von einem Jahr auch die Änderungssensitivität des SGRQ nachgewiesen werden [44]. Außerdem bestätigen auch neuere Studien, beispielsweise in Patienten mit schwerem Asthma, die guten psychometrischen Eigenschaften des SGRQ [47-50].

In mehreren Studien wurde anhand ankerbasierter Methoden eine MID von etwa 4 Punkten für den SGRQ etabliert [43, 45]. Dieser Wert wurde innerhalb der ursprünglichen Validierungsstudie anhand einer von Klinikern eingeschätzten signifikanten Veränderung der 6-MWD als MID für den SGRQ ermittelt [43]. Im Rahmen einer multizentrischen Studie mit 719 Patienten mit Asthma über ein Jahr erfolgte die erneute Validierung dieser MID; der Anker bestand in dieser Studie in der Einschätzung der Patienten, eine „leichte Verbesserung“ erfahren zu haben [45, 51].

Der SGRQ mit einer MID von 4 Punkten ist ein anerkannter Endpunkt in klinischen Studien in der Indikation Asthma. So hat auch der G-BA in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Mepolizumab für Erwachsene (D-211) den SGRQ und die MID von 4 Punkten als Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen [16].

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse)

In der frühen Nutzenbewertung erfolgt die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich seiner Sicherheit und Nebenwirkungen über die unerwünschten Ereignisse (UE).

Operationalisierung

Im Rahmen dieses Dossiers werden folgende Gesamtraten dargestellt:

- Jegliche UE
- UE ohne asthma-spezifische Ereignisse
- Schwerwiegende UE (SUE)
- SUE ohne asthma-spezifische Ereignisse
- Schwere UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse
- Studienabbrüche aufgrund von UE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Erfassung der UE folgte den internationalen Standards zur Kodierung unerwünschter Ereignisse gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Für die Gesamtraten jeglicher UE, der schweren UE und der SUE, in denen erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt werden, wurden Ereignisse, die laut MedDRA unter dem PT „Asthma“ kodiert worden waren, aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Intensität der UE wurde in den vorgelegten Studien durch den Prüfarzt innerhalb der Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ bewertet.

SUE im Sinne dieses Nutzendossiers waren – wie in der üblichen Definition – Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu Einweisung oder zu einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder zu Geburtsfehlern bzw. angeborenen Anomalien führten.

Zusätzlich zu den Gesamtraten werden im Rahmen dieses Dossiers, gemäß der Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1, jegliche UE, UE differenziert nach Schweregrad, SUE sowie Studien- und Therapieabbrüche aufgrund von UE aufgegliedert nach SOC und PT laut MedDRA dargestellt. Eine Darstellung jeglicher UE aufgegliedert nach SOC und PT erfolgt, wenn diese bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Anschließend erfolgt bei diesen UE die Aufteilung nach Schweregrad. Eine deskriptive Darstellung der Studien- und Therapieabbrüche aufgrund von UE aufgegliedert nach SOC und PT erfolgt vollständig, d. h. ohne Verwendung eines *Cut-Off*-Wertes. Ebenso erfolgt die Darstellung der aufgetretenen AESI vollständig, d. h. ohne Verwendung eines *Cut-Off*-Wertes, als Gesamtrate des AESI und

differenziert nach Schweregrad. Für die durch das *Adjudication Committee* (AC) bestätigten Ereignisse wurde kein Schweregrad erhoben.

Als AESI wurden folgende Ereignisse definiert:

- Blasenobstruktion / Harnretention
- Knochenfraktur
- Kardio-/zerebrovaskuläres (CCV, *cardio-cerebrovascular*) Ereignis: Terme kardialer Arrhythmie (einschließlich Bradyarrhythmie und Tachyarrhythmie):
 - Anomalien der kardialen Repolarisation
 - Vorhofflimmern
 - Ektopie
 - Leitungsanomalien
 - Tachyarrhythmie
- CCV-Ereignis: Herzinsuffizienz
- CCV-Ereignis: zerebro-vaskuläres Ereignis
- CCV-Ereignis: ischämische Herzkrankheit
- CCV-Ereignis: Myokardinfarkt
- Glaukom/erhöhter Augeninnendruck
- Hyperkortikoidismus und Nebennierenrindeninsuffizienz
- Paradoxe Bronchospasmus
- Katarakt
- Diabetes mellitus / Hyperglykämie
- Überempfindlichkeit
- Immunsuppression
- Hospitalisierung mit Intubation und Tod aufgrund asthmabezogener Ereignisse
- Lebertoxizität
- Medikationsfehler, Austausch des Inhalators oder Verschlucken der Kapseln
- Frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc)-Verlängerung und Interaktion mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern
- Mineraldichte der Knochen vermindert
- *Adjudication Committee* (AC)-bestätigtes CCV-Ereignis⁵: schwere kardiale Komplikation (MACE, *major adverse cardiac event*)
- AC-bestätigtes⁵ CCV-Ereignis: nicht MACE

⁵ Ein von Novartis unabhängiger Bewertungsausschuss (AC, *Adjudication Committee*) bewertetes schwerwiegendes asthmabezogenes Ereignis

- AC-bestätigtes⁵ neues Auftreten von Herzflattern: neues Auftreten
- AC-bestätigtes⁵ neues Auftreten von Herzflattern: rekurrent / persistierend
- AC-bestätigtes⁵ neues Auftreten von Herzflattern: unbekannt
- AC-bestätigte⁵ schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthmabezogene Hospitalisierung
- AC-bestätigte⁵ schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthmabezogene Intubation
- AC-bestätigte⁵ schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthmabezogener Tod

Im vorliegenden Dossier werden für die Analyse der UE die Anteile von Patienten mit mindestens einem der oben aufgeführten Ereignisse im Zeitraum zwischen der Baseline-Erhebung und dem Ende der Nachbeobachtungsphase der Studie ARGON dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Eine Verringerung von Nebenwirkungen ist laut § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA unmittelbar patientenrelevant.

Validität

Die Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte nach internationalen Standards gemäß den *Good Clinical Practice (GCP)*-Verordnungen. Dieses Vorgehen ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen.

4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie ARGON herangezogen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Phase IIIb-Studie, die spezifisch anhand von Kriterien der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für IND/GLY/MF konzipiert wurde. Zum Nachweis des Zusatznutzens von IND/GLY/MF wird die bewertungsrelevante Population (Patienten, deren Asthma unter einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und die Exazerbationen im Vorjahr hatten) der ARGON-Studie herangezogen. Als zVT für die Nutzenbewertung von IND/GLY/MF wird die vom G-BA im Schreiben vom September 2019 für diese Population festgelegte zVT verwendet [3, 52]. Zusätzlich werden die Ergebnisse auf die Anwendbarkeit der Anhebungsregel hin untersucht (siehe Abschnitt „Anhebungsregel“, S. 66). Aus der Studie ARGON werden die beiden für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme (IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO) dargestellt.

Analysen, die innerhalb dieses Dossiers präsentiert werden, folgen – soweit möglich – den präspezifizierten Analysen aus dem SAP der Studie [53]. Ein prinzipieller Unterschied besteht darin, dass die präspezifizierten Analysen aus dem SAP lediglich Daten von Patienten unter Behandlung berücksichtigen (*on-treatment data*), während die Analysen dieses Dossiers, dem ITT-Prinzip folgend, alle vorliegenden Daten einschließen, unabhängig davon ob unter der Behandlung erhoben oder nicht (*on- and off-treatment data*).

Eine detaillierte Darstellung der statistischen Analysen jedes einzelnen Endpunktes erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1. Im Folgenden werden endpunktübergreifende Prinzipien dargestellt.

Analyse-Sets

In der Studie ARGON wurden folgende Analyse-Sets definiert:

- *Randomized Set* (RAN):

Das RAN enthält alle Patienten, denen eine Randomisierungsnummer zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob die Patienten Studienmedikation erhielten. Die Patienten des RAN wurden gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten.

- *Full Analysis Set* (FAS):

Das FAS enthält alle Patienten des RAN, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten. Die Patienten des FAS wurden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten. Das FAS wird für alle Analysen der Endpunkte zu „Mortalität“, „Morbidity“ und „Lebensqualität“ sowie für die Darstellung der Patientencharakteristika verwendet.

- *Safety Set* (SAF)

Das SAF enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten. Die Patienten des SAF wurden gemäß der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten hatten. Das SAF wird für die Analysen der Endpunkte zu „Nebenwirkungen“ verwendet. Im vorliegenden Dossier entspricht das SAF dem FAS.

Statistische Modelle

Bei allen in den folgenden Abschnitten beschriebenen statistischen Analysen wird die Nullhypothese verworfen, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ bzw. $\alpha = 0,15$ (bei Anwendung der Anhebungsregel) erreicht wird. Die Anwendung der Anhebungsregel wird im nächsten Abschnitt näher erläutert.

Analysen kontinuierlicher Zielvariablen

Zum Vergleich des Therapieeffektes von IND/GLY/MF gegenüber der Therapie im Vergleichsarm wird die Differenz der adjustierten Mittelwerte einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) und des p-Wertes berechnet. Zur Interpretation der Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel (siehe Seite 66) wird zusätzlich auch das 85 %-KI dargestellt.

Für die Auswertung der kontinuierlichen Zielvariablen mit mehreren Messzeitpunkten nach Baseline wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels adjustierter Mittelwerte mit zugehörigem Standardfehler (SE, *standard error*) über ein *Mixed Models for Repeated Measures* (MMRM) berechnet. Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Für die Analysen mit nur einem Messzeitpunkt nach Baseline (Endpunkt SGRQ) wird ein Kovarianzmodell (ANCOVA, *analysis of covariance*) zur Analyse verwendet. Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Die Bewertung der klinischen Relevanz erfolgt für Endpunkte, für die eine validierte MID vorliegt, anhand entsprechender Responderanalysen (siehe Abschnitt unten: „Analysen dichotomer Zielvariablen“). Für alle patientenberichteten Endpunkte wird zusätzlich eine grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline über den Studienverlauf in das Dossier aufgenommen.

Analysen dichotomer Zielvariablen

Für die Auswertung dichotomer Zielvariablen werden zur Beurteilung des Therapieeffektes von IND/GLY/MF gegenüber der Therapie im Vergleichsarm das *Odds Ratio* (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet; die Effektschätzer werden jeweils einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes angegeben. Zur Interpretation der Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel (siehe Seite 66) wird zusätzlich auch das 85 %-Konfidenzintervall dargestellt.

Die Berechnung des OR und RR für die Responderanalysen bei Endpunkten mit mehreren Messzeitpunkten nach Baseline (ACQ-5 und AQLQ-S) erfolgt durch logistische Regression (OR) bzw. Poissonregression (RR) mithilfe der *generalized estimating equation* (GEE). Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Berechnung der RD erfolgt unadjustiert anhand der Vierfeldertafel.

Für die Responderanalysen bei Endpunkten mit nur einem Messzeitpunkt nach Baseline (SGRQ) wird ein einfaches logistisches Regressionsmodell zur Berechnung des OR verwendet. Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Berechnungen von RR und RD erfolgen unadjustiert anhand der Vierfeldertafel.

Die Berechnung des OR der binären Analysen zu den Todesfällen und zu den Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) erfolgt anhand eines logistischen Regressionsmodells, das lediglich die Behandlung als festen Effekt einschließt. Die Berechnungen von RR und RD erfolgen unadjustiert anhand der Vierfeldertafel.

Ereigniszeitanalysen

Zum Vergleich der Effekte zwischen den Behandlungsgruppen wird das *Hazard Ratio* (HR) einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes mithilfe der Cox-Regression (*proportional hazards model*) berechnet. Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und die Rate ereignisfreier Patienten zu definierten Zeitpunkten werden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Darstellung erfolgt unter Angabe eines entsprechenden 95 %-KI. Ereigniszeitanalysen werden für die Endpunkte zu Exazerbationen durchgeführt.

Annualisierte Raten

Zum Vergleich des Therapieeffektes von IND/GLY/MF gegenüber der Therapie im Vergleichsarm wird das *Rate Ratio* einschließlich des 95 %-KI und des p-Wertes dargestellt.

Die Berechnung annualisierter Raten erfolgt für die jeweiligen Behandlungsarme anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells. Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Anhebungsregel

Die ARGON-Studie wurde spezifisch anhand von Kriterien der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für IND/GLY/MF konzipiert. Aufgrund des eingeschränkten zugelassenen Anwendungsgebiets von IND/GLY/MF können die Ergebnisse der ARGON-Studie nur für die Teilpopulation der Patienten, deren Asthma unter einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist, herangezogen werden. Hiermit geht ein erheblicher Powerverlust einher. Die im IQWiG Bericht Nr. 638 „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ beschriebene Anhebungsregel dient dazu, einen solchen Powerverlust bei der Auswertung von Teilpopulationen auszugleichen [54].

Bei Anwendbarkeit der Anhebungsregel wird unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Dieses Vorgehen erhöht die Power, um ein adäquates Maß unter Inkaufnahme eines erhöhten, aber weiterhin akzeptablen, α -Fehlers. Im vorliegenden Dossier wird die Anhebungsregel für alle Endpunkte jeweils für die präspezifizierte primäre Analyse durchgeführt.

Aus der im Bericht des IQWiG beschriebenen Testprozedur ergeben sich die folgenden Voraussetzungen für die Anhebung des Signifikanzniveaus [54]:

Schritt 1:

Es wird zweiseitig getestet, ob für die Teilpopulation ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt.

- Falls ja: Es liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt.
- Falls nein: Schritt 2 wird durchgeführt.

Schritt 2:

Es wird zweiseitig getestet, ob für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt.

- Falls ja: Schritt 3 wird durchgeführt.
- Falls nein: Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt.

Schritt 3:

Es wird geprüft, ob die Effektschätzung von der relevanten Teilpopulation und der nicht relevanten Teilpopulation dieselbe Effektrichtung aufweisen.

- Falls ja: Schritt 4 wird durchgeführt.
- Falls nein: Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt.

Schritt 4:

Es wird getestet, ob zwischen der relevanten Teilpopulation und der nicht relevanten Teilpopulation eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt.

- Falls ja: Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt.
- Falls nein: Schritt 5 wird durchgeführt.

Schritt 5:

Wird dieser Schritt erreicht, so liegen hinreichend homogene Effektschätzungen für relevante und nicht relevante Teilpopulationen mit derselben Effektrichtung vor und es liegt ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtpopulation vor. Der Anhebungsregel folgend wird das Niveau für den Test in der relevanten Teilpopulation in diesem Fall auf $\alpha = 0,15$ festgesetzt. Die Anhebungsregel wird für das RR, die Veränderung gegenüber Baseline zum Studienende (nach 24 Wochen), das HR (nur unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen) und das *Rate Ratio* (nur Exazerbationen).

Abgesehen von den methodischen Voraussetzungen sollte zur Anwendung der Anhebungsregel auch gewährleistet sein, dass es sich bei der Teilpopulation, auf die die Anhebungsregel angewendet wird, und der gesamten Studienpopulation um medizinisch vergleichbare Patientenkollektive handelt. Zudem sollte gewährleistet sein, dass es sich bei der Teilpopulation um einen relevanten Anteil der Gesamtpopulation der Studie handelt. Als sinnvolle Grenzen dafür könnte ein Verhältnis der Stichprobengrößen zwischen 0,2 und 5 angesehen werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁷ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsdarstellung $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

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.

Die im SAP präspezifizierten Responderanalysen des ACQ-5 und des AQLQ-S, sowie die Analyse des SGRQ zur Veränderung gegenüber Baseline sehen keine Ersetzung fehlender Werte vor [53]. Da es sich um präspezifizierte Analysen handelt und die jeweiligen Rücklaufquoten über 90 % liegen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1), werden diese Analysen primär herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen werden neben den Primäranalysen auch Auswertungen mit der Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode vorgelegt.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Analysierte Subgruppen

Für die ARGON-Studie wurden im SAP Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Region (Zentrums- und Ländereffekte), Anzahl der Asthmaexazerbationen in den 12 Monaten vor Screening (Krankheitsschwere) und Vortherapie der Patienten für mindestens einen Monat vor Visite 1 a priori definiert [53]. Tabelle 4-8 beschreibt die in diesem Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-8: Subgruppenanalysen für die ARGON-Studie

Subgruppen	Definierte Ausprägungen	Anmerkungen
Alter	18–39 Jahre / 40–64 Jahre / ≥ 65 Jahre	Darstellung wie im SAP definiert
Geschlecht	Männlich / Weiblich	Darstellung wie im SAP definiert
Region (Zentrums- und Ländereffekte)	Asien / Lateinamerika / Europa / Rest	Keine Darstellung <u>Begründung:</u> Die Subgruppe „Rest“ umfasst weniger als 10 Patienten.
Anzahl Asthmaexazerbationen in den 12 Monaten vor <i>Screening</i> (Krankheitsschwere)	1 / 2 / 3 / ≥ 4	Lediglich Darstellung der Ausprägungen 1 / ≥ 2 in Abschnitt 4.3.1.3.2 <u>Begründung:</u> Die Subgruppe ≥ 4 Asthmaexazerbationen umfasst weniger als 10 Patienten. Eine Zusammenlegung erscheint hier sinnvoll, da bereits eine Vorgeschichte von ≥ 1 schweren Exazerbationen im vorangegangenen Jahr ein starker prädiktive Faktor für zukünftige Exazerbationen darstellt [9, 30, 55].
Vortherapie der Patienten für mindestens einen Monat vor Visite 1	Mitteldosierte ICS und LABA / Hochdosierte ICS und LABA	Keine Darstellung <u>Begründung:</u> Es wird in der dargestellten bewertungsrelevanten Population ohnehin lediglich eine Ausprägung betrachtet
ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonisten</i>), SAP: Statistischer Analyseplan		

Erläuterung der Darstellung und der statistischen Analysen

Subgruppenanalysen werden für dieses Dossier dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst. Weiterhin wird bei binären Analysen eine Subgruppenanalyse nur dann durchgeführt, wenn in einer Subgruppe mindestens 10 Ereignisse auftreten. Schließlich werden Subgruppenanalysen zu UE aufgliedert nach SOC und PT nur dann durchgeführt, wenn die jeweilige Analyse auf Ebene der bewertungsrelevanten Population (im vorliegenden Fall die ARGON-Population der Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind) ein signifikantes Ergebnis zeigt. Die hier aufgeführten Kriterien entsprechen den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Zur Identifizierung einer Effektmodifikation wird für alle durchzuführenden Subgruppenanalysen zunächst der Interaktions-p-Wert berechnet, indem eine Variable „Subgruppe“ und ein Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppe in das jeweilige Regressionsmodell eingeschlossen wird. Alle Interaktions-p-Werte werden tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG wird dabei ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ zunächst als Beleg für eine Interaktion interpretiert [4]. Es ist dabei zu beachten, dass selbst ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest nicht unbedingt als Beleg für einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet werden kann. Denn bei der Durchführung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesentests führt eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis (Problem des multiplen Testens).

Die Methodik der weiteren statistischen Analysen in den Subgruppen entspricht dem oben bereits dargestellten Vorgehen zu den jeweiligen Effektschätzern der Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2.3). Es werden diejenigen Analysen, für die eine signifikante Interaktion vorliegt ($p < 0,05$), in Abschnitt 4.3.1.3.2 dieses Dokuments ausführlich dargestellt. Für Subgruppenanalysen ohne signifikante Interaktion ($p \geq 0,05$) wird von einem homogenen Effekt in allen Subgruppen ausgegangen. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der gesamten bewertungsrelevanten Population aussagekräftig; die entsprechenden Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktionsterm werden dennoch vollständig in Anhang 4-H abgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Vergleich [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Im Rahmen dieses Dossiers werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ARGON (CQVM149B2306)	nein	ja	abgeschlossen	17 Monate <u>Behandlungsdauer:</u> 24 Wochen randomisierte Behandlungszeit + 7 Tage Follow-Up	<u>Behandlungsarm 1:</u> IND/GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 2:</u> IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 3:</u> SAL/FLU zweimal täglich abgegeben über den Accuhaler® + TIO einmal täglich abgegeben über den Respimat®

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ROB0045	ja	ja	laufend	8 Monate geplant <u>Behandlungsdauer:</u> 14 Tage Behandlungszeit	<u>Behandlungsarm 1:</u> IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 2:</u> hochdosierte ICS/LABA (bei Studieneinschluss verordnete Arzneimittel)
CQVM149B2209	ja	ja	abgeschlossen	13 Monate <u>Behandlungsdauer:</u> 14 bis 19 Wochen Behandlungszeit (Periode 1 bis 3 + <i>Washout</i> -Perioden und <i>End of Study</i> - Besuch) Periode 1: 14–18 Tage Periode 2: 14–18 Tage Periode 3: 14–18 Tage	<u>Behandlungsarm 1:</u> Periode 1: Placebo morgens über den Breezhaler®, IND/ GLY/MF 80 abends über den Breezhaler® Periode 2: IND/ GLY/MF 80 morgens über den Breezhaler®, Placebo abends über den Breezhaler® Periode 3: Placebo morgens über den Breezhaler®, Placebo abends über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 2:</u> Periode 1: IND/ GLY/MF 80 morgens über den Breezhaler®, Placebo abends über den Breezhaler®

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p>Periode 2: Placebo morgens über den Breezhaler[®], IND/GLY/MF 80 abends über den Breezhaler[®]</p> <p>Periode 3: Placebo morgens über den Breezhaler[®], Placebo abends über den Breezhaler[®]</p> <p><u>Behandlungsarm 3:</u></p> <p>Periode 1: Placebo morgens über den Breezhaler[®], Placebo abends über den Breezhaler[®]</p> <p>Periode 2: IND/GLY/MF 80 morgens über den Breezhaler[®], Placebo abends über den Breezhaler[®]</p> <p>Periode 3: Placebo morgens über den Breezhaler[®], IND/GLY/MF 80 abends über den Breezhaler[®]</p> <p><u>Behandlungsarm 4:</u></p> <p>Periode 1: Placebo morgens über den Breezhaler[®], Placebo abends über den Breezhaler[®]</p> <p>Periode 2: Placebo morgens über den Breezhaler[®], IND/</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p>GLY/MF 80 abends über den Breezhaler®</p> <p>Periode 3: IND/ GLY/MF 80 morgens über den Breezhaler®, Placebo abends über den Breezhaler®</p> <p><u>Behandlungsarm 5:</u></p> <p>Periode 1: Placebo morgens über den Breezhaler®, IND/ GLY/MF 80 abends über den Breezhaler®</p> <p>Periode 2: Placebo morgens über den Breezhaler®, Placebo abends über den Breezhaler®</p> <p>Periode 3: IND/ GLY/MF 80 morgens über den Breezhaler®, Placebo abends über den Breezhaler®</p> <p><u>Behandlungsarm 6:</u></p> <p>Periode 1: IND/ GLY/MF 80 morgens über den Breezhaler®, Placebo abends über den Breezhaler®</p> <p>Periode 2: Placebo morgens, Placebo</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					abends über den Breezhaler® Periode 3: Placebo morgens über den Breezhaler®, IND/ GLY/MF 80 abends über den Breezhaler®
CQVM149B2208	ja	ja	abgeschlossen	14 Monate <u>Behandlungsdauer:</u> 64 Tage Behandlungszeit (Periode 1 bis 3 + 1 Tag) Periode 1: 21 Tage Periode 2: 21 Tage Periode 3: 21 Tage	<u>Behandlungsarm 1:</u> Periode 1: IND/GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® Periode 2: IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® Periode 3: SAL/FLU zweimal täglich <u>Behandlungsarm 2:</u> Periode 1: IND/GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® Periode 2: SAL/FLU zweimal täglich Periode 3: IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 3:</u> Periode 1: IND/GLY/MF 160 einmal täglich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p>abgegeben über den Breezhaler®</p> <p>Periode 2: SAL/FLU zweimal täglich</p> <p>Periode 3: IND/ GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®</p> <p><u>Behandlungsarm 4:</u></p> <p>Periode 1: IND/ GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®</p> <p>Periode 2: IND/ GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®</p> <p>Periode 3: SAL/FLU zweimal täglich</p> <p><u>Behandlungsarm 5:</u></p> <p>Periode 1: SAL/FLU</p> <p>Periode 2: IND/ GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®</p> <p>Periode 3: IND/ GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®</p> <p><u>Behandlungsarm 6:</u></p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Periode 1: SAL/FLU Periode 2: IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® Periode 3: IND/GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®
IRIDIUM (CQVM149B2302)	ja	ja	abgeschlossen	43 Monate <u>Behandlungsdauer:</u> 52 Wochen randomisierte Behandlungszeit + 30 Tage Follow-Up	<u>Behandlungsarm 1:</u> IND/GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 2:</u> IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 3:</u> IND/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 4:</u> IND/MF 320 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® <u>Behandlungsarm 5:</u> SAL/FLU zweimal täglich abgegeben über den Accuhaler®
FLU: Fluticason, IND: Indacaterolacetat; IND/GLY/MF 80: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/80 µg, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
50/160 µg, IND/MF 160: Indacaterolacetat/Mometasonfuroat 150/160 µg, IND/MF 320: Indacaterolacetat/Mometasonfuroat 150/320 µg, GLY: Glycopyrroniumbromid; MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Stand der Information ist der 16.06.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ROB0045	Es liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse vor und die Studiendauer beträgt weniger als 24 Wochen.
CQVM149B2209	IND/GLY/MF wurde in dieser Phase-II-Studie in einer nicht zugelassenen Dosierung angewendet.
CQVM149B2208	Die Studiendauer dieser Phase-II-Studie beträgt weniger als 24 Wochen.
IRIDIUM	Der Vergleichsarm dieser Phase-III-Studie entspricht nicht der zVT.
IND/GLY/MF: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

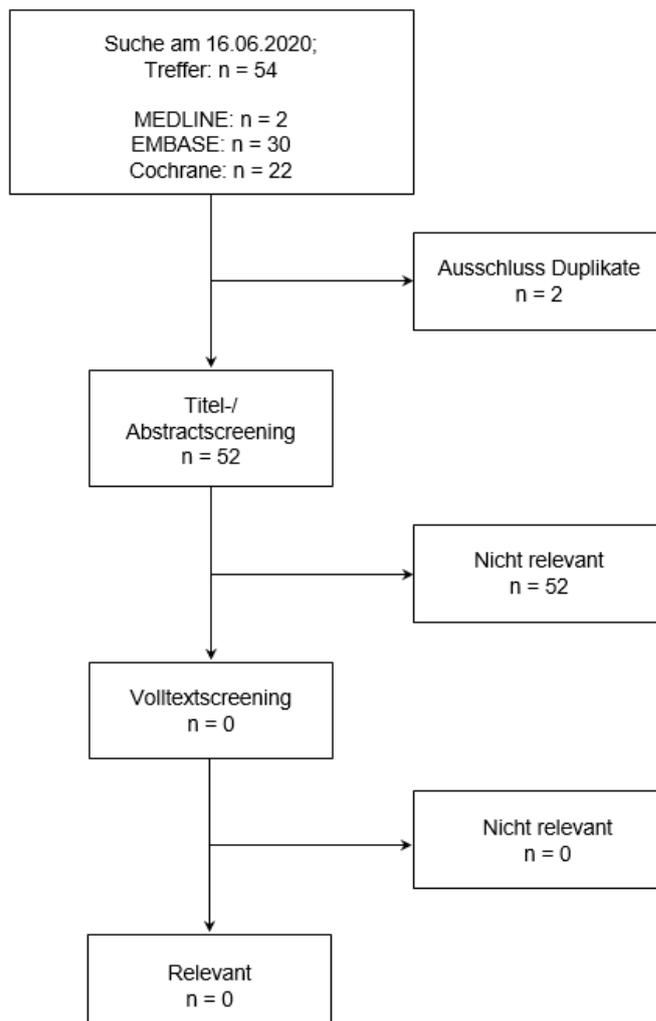


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 16. Juni 2020 hat insgesamt 54 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in

den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 2 Treffer als Dublette identifiziert. 52 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Es konnten somit keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
ARGON	clinicaltrials.gov [56] EU-CTR [57] WHO ICTRP [58-60]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>, WHO ICTRP: <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i></p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Stand der Information ist der 16.06.2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Stand der Information ist der 16.06.2020.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-13: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ARGON	nein	ja	nein	ja [61, 62]	ja [56-60]	ja [63] ^e
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p> <p>e: Zusätzlich zu den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche wurde am 19.06.2020 die relevante Publikation Gessner <i>et al.</i> 2020 per Handsuche als <i>journal pre-proof</i> identifiziert.</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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign der eingeschlossenen Studien – ARGON

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARGON	RCT, multizentrisch, teilverblindet, parallel	Erwachsene, deren Asthma mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA nicht adäquat kontrolliert ist	<p><u>Behandlungsarm 1:</u> IND/GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® n = 474</p> <p><u>Behandlungsarm 2:</u> IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler® n = 476</p> <p><u>Behandlungsarm 3:</u> SAL/FLU 500 zweimal täglich abgegeben über den Accuhaler® + TIO einmal täglich abgegeben über den Respimat® n = 476</p>	<p><u>Run-In-Phase:</u> 2 Wochen</p> <p><u>Randomisierte Behandlung:</u> 24 Wochen</p> <p><u>Follow-Up-Phase:</u> 1 Woche</p>	<p><u>Studienorte:</u> Die Studie wurde in 20 Ländern (an 166 Standorten) durchgeführt: Argentinien (29), Chile (2), Kolumbien (3), Tschechien (5), Deutschland (41), Griechenland (5), Ungarn (8), Indien (9), Israel (4), Mexiko (3), Peru (4), Polen (4), Russland (18), Serbien (5), Slowakei (6), Südafrika (6), Spanien (5), Taiwan (3), Türkei (3), Vietnam (3)</p> <p><u>Zeitraum:</u> Beginn der Studie: 05.02.2018 (<i>first patient first visit</i>) Ende der Studie: 19.06.2019 (<i>last patient last visit</i>)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Nichtunterlegenheit entweder von IND/GLY/MF 80 oder von IND/GLY/MF 160 im Vergleich zu einer freien Kombination aus SAL/FLU + TIO im AQLQ-S nach 24 Wochen</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> IND/GLY/MF 80 und IND/GLY/MF 160 im Vergleich zu SAL/FLU + TIO nach 24 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 • AQLQ-S • ACQ-7 • FVC • FEF₂₅₋₇₅ <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						IND/GLY/MF 80 und IND/GLY/MF 160 im Vergleich zu SAL/FLU + TIO <ul style="list-style-type: none"> • Symptome mittels <i>eDiary</i> • PEF mittels <i>eDiary</i> • Gebrauch von Bedarfs- medikation mittels <i>eDiary</i> • Auftreten von Asthma- exazerbationen • Behandlungs- versagen • SGRQ • Unerwünschte Ereignisse • Vitalparameter • EKG • Laborparameter
<p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, EKG: Elektrokardiogram, FEF₂₅₋₇₅: mittlerer expiratorischer Fluss zwischen 25 % und 75 % der FVC, FEV1: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>), FLU: Fluticason, FVC: forcierten Vitalkapazität (<i>forced vital capacity</i>), GLY: Glycopyrroniumbromid, ICS: <i>inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)</i>, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 80: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/80 µg, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), MF: Mometasonfuroat, PEF: expiratorischer Spitzenfluss (<i>Peak Flow</i>), RCT: Randomisierte</p>						

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> , TIO: Tiotropium 5 µg						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ARGON	IND/GLY/MF 80 einmal täglich über den Breezhaler®	IND/GLY/MF 160 einmal täglich über den Breezhaler	SAL/FLU 500 zweimal täglich über den Accuhaler® + TIO einmal täglich über den Respimat®	<p><u>Vorbehandlung:</u> mittel- bis hochdosiertes ICS und LABA</p> <p><u>Run-In-Phase:</u> Salmeterol/Fluticason 50/250 µg oder 50/500 zweimal täglich (entsprechend der bestehenden Vortherapie)</p> <p><u>Bedarfsmedikation:</u> SABA: Salbutamol 100 µg oder Albuterol in äquivalenter Dosierung</p> <p><u>Erlaubte Anpassung der Begleittherapie:</u> Eine Eskalation oder Deeskalation der Begleittherapie als auch eine zusätzliche Gabe von Antiasthmatika war ausdrücklich erlaubt.¹</p>
<p>¹) Beispiele der Begleittherapie waren unter anderem orale Kortikosteroide (OCS, <i>oral corticosteroid</i>), monoklonale Antikörper, Theophyllin, Leukotrienrezeptor-antagonisten (LTRA); im Vergleichsarm war ein Abbruch der Tiotropium-Gabe erlaubt.</p> <p>FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, ICS: <i>inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)</i>, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 80: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/80 µg, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), MF: Mometasonfuroat, SABA: Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonists</i>), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg</p>				

4.3.1.2.1.1.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

4.3.1.2.1.1.1.1 Vorbemerkung zur Charakterisierung der Studienpopulationen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF wird gemäß des Anwendungsgebietes die bewertungsrelevante Population derjenigen Patienten, die mit einer hochdosierten ICS/LABA Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr Exazerbationen aufgetreten sind, aus der direkt vergleichenden Studie ARGON herangezogen. Bei der ARGON-Studie handelt es sich um eine Phase IIIb-Studie, die nach einer G-BA Beratung anhand von Kriterien der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konzipiert wurde. Die in der Studie untersuchten Patientenpopulationen umfasst neben Patienten aus dem Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF auch Patienten mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind.

Im Rahmen dieses Dossiers werden entsprechend des Anwendungsgebietes grundsätzlich die Ergebnisse zur bewertungsrelevanten Population dargestellt. Eine ergänzende Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt auch für die gesamte Population, die in der Studie ARGON untersucht wurde. Zudem werden die Patientencharakteristika und die Ergebnisse der ARGON-Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Patienten mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, im Rahmen der Anhebungsregel (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) in Anhang 4-H dargestellt.

4.3.1.2.1.1.1.2 Bewertungsrelevante Population der Studie ARGON

Tabelle 4-16: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Demographische Werte

Demographische Charakteristika (FAS)	Behandlungsgruppen		Gesamt (N=474)
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	
Alter (Jahre)			
Mittelwert ± SD	53,4 ± 13,11	53,6 ± 12,61	53,5 ± 12,85
Median	53,0	55,0	54,0
Spanne	21–82	18–78	18–82
Alter, n (%)			
18–39 Jahre	40 (16,5)	33 (14,2)	73 (15,4)
40–64 Jahre	144 (59,5)	150 (64,7)	294 (62,0)
> 64 Jahre	58 (24,0)	49 (21,1)	107 (22,6)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	88 (36,4)	81 (34,9)	169 (35,7)
Weiblich	154 (63,6)	151 (65,1)	305 (64,3)

	Behandlungsgruppen		
Demographische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
Ethnizität, n (%)			
Lateinamerika	103 (42,6)	88 (37,9)	191 (40,3)
Ostasien	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Südostasien	9 (3,7)	10 (4,3)	19 (4,0)
Südasien	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Westasien	6 (2,5)	5 (2,2)	11 (2,3)
Russland	33 (13,6)	32 (13,8)	65 (13,7)
Gemischte Ethnizität	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,4)
Keine Angabe	7 (2,9)	6 (2,6)	13 (2,7)
Unbekannt	2 (0,8)	2 (0,9)	4 (0,8)
Andere	78 (32,2)	89 (38,4)	167 (35,2)
Gewicht (kg)			
Mittelwert ± SD	80,4 ± 17,74	80,2 ± 16,70	80,3 ± 17,22
Median	78,9	78,5	78,7
Spanne	45,0–158,0	34,0–139,0	34,0–158,0
BMI (kg/m²)			
Mittelwert ± SD	29,4 ± 5,88	29,6 ± 5,65	29,5 ± 5,76
Median	28,6	29,3	28,9
Spanne	17,2–50,6	15,3–46,1	15,3–50,6
BMI: <i>body mass index</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 µg			

Tabelle 4-17: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Asthma-spezifische Charakteristika

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
Dauer des Asthmas (Jahre)			
Mittelwert ± SD	24,0 ± 16,91	21,3 ± 15,52	22,7 ± 16,28
Median	21,5	17,5	18,9
Spanne	0,5–73,4	0,6–73,4	0,5–73,4
Dauer des Asthmas (Jahre), n (%)			
< 1 Jahr	4 (1,7)	2 (0,9)	6 (1,3)
1–5 Jahre	32 (13,2)	31 (13,4)	63 (13,3)
> 5–10 Jahre	28 (11,6)	33 (14,2)	61 (12,9)
> 10–15 Jahre	31 (12,8)	33 (14,2)	64 (13,5)
> 15–20 Jahre	23 (9,5)	30 (12,9)	53 (11,2)
> 20 Jahre	124 (51,2)	103 (44,4)	227 (47,9)
Anzahl der Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, n (%)			
1	176 (72,7)	184 (79,3)	360 (75,9)
2	50 (20,7)	39 (16,8)	89 (18,8)
3	14 (5,8)	9 (3,9)	23 (4,9)
≥ 4	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,4)
Raucherhistorie, n (%)			
Nie geraucht	178 (73,6)	174 (75,0)	352 (74,3)
Ex-Raucher	62 (25,6)	54 (23,3)	116 (24,5)
Derzeitiger Raucher	2 (0,8)	4 (1,7)	6 (1,3)
Durchschnittliche Menge des konsumierten Tabaks (in Packungsjahren)			
Mittelwert ± SD	6,3 ± 4,13	5,6 ± 3,66	6,0 ± 3,91
Median	5,1	5,0	5,0
Spanne	0,1–15,7	0,4–15,0	0,1–15,7
Zeit seit dem Rauchstopp (Jahre)			
Mittelwert ± SD	16,4 ± 14,05	16,8 ± 12,49	16,6 ± 13,29
Median	13,1	13,4	13,3
Spanne	0,3–56,9	0,8–43,0	0,3–56,9

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert ± SD	126,4 ± 11,23	125,0 ± 10,99	125,7 ± 11,12
Median	126,0	125,0	125,0
Spanne	93–180	95–161	93–180
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert ± SD	78,4 ± 7,87	77,5 ± 8,40	78,0 ± 8,14
Median	80,0	80,0	80,0
Spanne	55–100	52–100	52–100
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)			
Mittelwert ± SD	73,2 ± 9,03	73,0 ± 8,93	73,1 ± 8,97
Median	72,5	72,0	72,0
Spanne	51–106	44–98	44–106
QTcF (ms)			
Mittelwert ± SD	405,8 ± 18,96	404,5 ± 19,53	405,1 ± 19,23
Median	406,0	404,0	406,0
Spanne	358–460	349–460	349–460
AQLQ-S-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	4,6 ± 0,87	4,7 ± 0,87	4,7 ± 0,87
Median	4,6	4,6	4,6
Spanne	2,2–6,6	2,1–6,9	2,1–6,9
ACQ-5-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	2,6 ± 0,60	2,5 ± 0,58	2,6 ± 0,59
Median	2,6	2,4	2,6
Spanne	1,0–4,4	1,4–4,6	1,0–4,6
Baseline-ACQ-5-Score, n (%)			
< 1,5	6 (2,5)	3 (1,3)	9 (1,9) ¹
1,5– < 2	26 (10,7)	24 (10,3)	50 (10,5)
2– < 2,5	80 (33,1)	97 (41,8)	177 (37,3)
≥ 2,5	130 (53,7)	108 (46,6)	238 (50,2)

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
ACQ-7-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	2,7 ± 0,53	2,6 ± 0,52	2,7 ± 0,53
Median	2,7	2,6	2,6
Spanne	1,3–4,3	1,6–4,1	1,3–4,3
Baseline ACQ-7 score, n (%)			
< 1,5	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2) ¹
1,5– < 2	13 (5,4)	12 (5,2)	25 (5,3)
2– < 2,5	83 (34,3)	102 (44,0)	185 (39,0)
≥ 2,5	145 (59,9)	118 (50,9)	263 (55,5)
SGRQ-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	40,5 ± 16,11	38,8 ± 17,09	39,7 ± 16,60
Median	40,7	39,0	40,0
Spanne	8,1–77,9	4,6–77,9	4,6–77,9
Baseline-Eosinophile (Zellen/µl)			
Mittelwert ± SD	357,4 ± 341,69	327,1 ± 321,86	342,6 ± 332,11
Median	260,0	240,0	250,0
Spanne	10–2190	10–3160	10–3160
Baseline-Eosinophile (Zellen/µl), n (%)			
< 300	141 (58,3)	140 (60,3)	281 (59,3)
≥ 300	98 (40,5)	90 (38,8)	188 (39,7)
Keine Angabe	3 (1,2)	2 (0,9)	5 (1,1)
FEV1-Reversibilität (%)			
Mittelwert ± SD	29,1 ± 17,10	27,5 ± 15,89	28,3 ± 16,51
Median	23,0	24,0	23,0
Spanne	12–116	12–118	12–118

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
FEV1-Reversibilität (%), n (%)			
< 40 %	187 (77,3)	189 (81,5)	376 (79,3)
40 % – < 50 %	23 (9,5)	15 (6,5)	38 (8,0)
50 % – < 60 %	8 (3,3)	7 (3,0)	15 (3,2)
60 % – < 70 %	4 (1,7)	3 (1,3)	7 (1,5)
70 % – < 80 %	2 (0,8)	2 (0,9)	4 (0,8)
≥ 80 %	6 (2,5)	5 (2,2)	11 (2,3)
Keine Angabe	12 (5,0)	11 (4,7)	23 (4,9)
FEV1 in % des Sollwerts			
Mittelwert ± SD	60,4 ± 14,90	62,9 ± 13,30	61,6 ± 14,18
Median	61,5	64,0	63,0
Spanne	20–98	24,5–85	20–98
FEV1 in % des Sollwerts, n (%)			
≤ 60 %	114 (47,1)	89 (38,4)	203 (42,8)
> 60 %	124 (51,2)	137 (59,1)	261 (55,1)
Keine Angabe	4 (1,7)	6 (2,6)	10 (2,1)
IgE-Konzentration (IU/ml), n (%)			
≤ 75	74 (30,6)	69 (29,7)	143 (30,2)
> 75 – ≤ 1500	145 (59,9)	143 (61,6)	288 (60,8)
> 1500	15 (6,2)	14 (6,0)	29 (6,1)
Keine Angabe	8 (3,3)	6 (2,6)	14 (3,0)
Begleitende Asthma-Medikation zur Baseline, n (%)			
OCS	4 (1,7)	5 (2,2)	9 (1,9)
LTRA	31 (12,8)	29 (12,5)	60 (12,7)
Mepolizumab	1 (0,4)	3 (1,3)	4 (0,8)
Omalizumab	7 (2,9)	7 (3,0)	14 (3,0)
Reslizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	12 (5,0)	14 (6,0)	26 (5,5)

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
¹⁾ Patienten mit einem ACQ-7-Wert von $\geq 1,5$ wurden in die Studie eingeschlossen; bei einem Patienten der bewertungsrelevanten Population wurde dieses Einschlusskriterium verletzt. Die Schwelle von $\geq 1,5$ bezieht sich nicht auf den ACQ-5. ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i> , AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, ICS: inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 μg , IND: Indacaterolacetat, IU: Internationale Einheit (<i>international unit</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), IU: <i>International Unit</i> , LTRA: Leukotrienantagonisten, MF: Mometasonfuroat, OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), QTcF: QT-Intervall gemäß Fridericia-Korrektur, SABA: Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonists</i>), SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 μg , SAMA: Kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>short-acting muscarinic antagonists</i>), SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SAL: Salmeterol, TIO: Tiotropium 5 μg			

Tabelle 4-18: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Charakterisierung des OCS-Gebrauchs

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
OCS-Gebrauch zur Baseline			
Mindestens ein OCS			
n (%)	4 (1,7)	5 (2,2)	9 (1,9)
Methylprednisolon			
n (%)	3 (1,2)	1 (0,4)	4 (0,8)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert \pm SD	5,3 \pm 2,31	4,0 \pm N.E.	5,0 \pm 2,00
Median	4,0	4,0	4,0
Prednison			
n (%)	1 (0,4)	4 (1,7)	5 (1,1)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert \pm SD	10,0 \pm N.E.	8,8 \pm 4,79	9,0 \pm 4,18
Median	10,0	7,5	10,0

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
Eskalation von OCS während der Studie¹			
Mindestens ein OCS			
n (%)	1 (0,4)	2 (0,9)	3 (0,6)
Methylprednisolon			
n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	27,6 ± N.E.		27,6 ± N.E.
Median	27,6		27,6
Dauer der Eskalation (Tage)			
Mittelwert ± SD	18,0 ± N.E.		18,0 ± N.E.
Median	18,0		18,0
Prednison			
n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,4)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD		23,5 ± 4,03	23,5 ± 4,03
Median		23,5	23,5
Dauer der Eskalation (Tage)			
Mittelwert ± SD		18,5 ± 4,95	18,5 ± 4,95
Median		18,5	18,5
Beginn einer Therapie mit OCS während der Studie			
Mindestens ein OCS			
n (%)	46 (19,0)	28 (12,1)	75 (15,8)
Betamethason			
n (%)	3 (1,2)	1 (0,4)	4 (0,8)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	2,4 ± 0,00	1,2 ± N.E.	2,1 ± 0,60
Median	2,4	1,2	2,4
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	7,0 ± 0,00	11,0 ± N.E.	8,0 ± 2,00
Median	7,0	11,0	7,0

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
Meprednison			
n (%)	12 (5,0)	5 (2,2)	17 (3,6)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	33,9 ± 10,88	27,2 ± 11,80	31,8 ± 11,24
Median	40,0	20,0	40,0
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	6,9 ± 2,27	7,2 ± 2,68	7,0 ± 2,32
Median	7,0	6,0	7,0
Methylprednisolon			
n (%)	10 (4,1)	4 (1,7)	14 (3,0)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	28,6 ± 11,22	24,0 ± 11,31	27,2 ± 10,99
Median	32,0	20,0	29,2
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	11,2 ± 10,38	6,5 ± 3,42	9,9 ± 9,06
Median	5,5	6,0	5,5
Prednisolon			
n (%)	10 (4,1)	7 (3,0)	17 (3,6)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	31,0 ± 13,04	22,0 ± 14,42	27,3 ± 13,94
Median	29,3	20,0	25,0
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	8,3 ± 2,45	13,9 ± 12,02	10,6 ± 8,09
Median	9,0	11,0	10,0
Prednison			
n (%)	14 (5,8)	11 (4,7)	25 (5,3)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	28,0 ± 11,64	27,2 ± 15,96	27,7 ± 13,40
Median	28,7	20,0	25,0
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	6,9 ± 4,49	8,6 ± 4,13	7,6 ± 4,34
Median	5,0	7,0	7,0

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
<p>¹⁾ Als Eskalation gilt eine Tagesdosis, die höher ist als die Dosis zum Ausgangswert. Ein neuer OCS-Beginn gilt als OCS-Gabe für Patienten, die kein OCS zur Baseline hatten. Zur Berechnung der Eskalationsdauer wurden alle Eskalationstage addiert, unabhängig davon, ob sie aufeinander folgten oder nicht. Die Medikamentendaten wurden bis zum Ende der Behandlungsphase berücksichtigt.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, N.E.: nicht berechenbar (<i>not estimable</i>), OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SAL: Salmeterol, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 µg</p>			

4.3.1.2.1.1.3 ARGON-Gesamtpopulation

Tabelle 4-19: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Demographische Werte (ARGON-Gesamtpopulation)

	Behandlungsgruppen		
Demographische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
Alter (Jahre)			
Mittelwert ± SD	52,7 ± 13,34	53,0 ± 13,09	52,9 ± 13,21
Median	53,0	54,0	54,0
Spanne	21–82	18–81	18–82
Alter, n (%)			
18–39 Jahre	85 (17,9)	73 (15,4)	158 (16,6)
40–64 Jahre	290 (60,9)	307 (64,6)	597 (62,8)
> 64 Jahre	101 (21,2)	95 (20,0)	196 (20,6)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	187 (39,3)	169 (35,6)	356 (37,4)
Weiblich	289 (60,7)	306 (64,4)	595 (62,6)

	Behandlungsgruppen		
Demographische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
Ethnizität, n (%)			
Lateinamerika	162 (34,0)	164 (34,5)	326 (34,3)
Ostasien	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
Südostasien	30 (6,3)	31 (6,5)	61 (6,4)
Südasien	3 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,3)
Westasien	9 (1,9)	11 (2,3)	20 (2,1)
Russland	86 (18,1)	86 (18,1)	172 (18,1)
Gemischte Ethnizität	7 (1,5)	2 (0,4)	9 (0,9)
Keine Angabe	13 (2,7)	9 (1,9)	22 (2,3)
Unbekannt	8 (1,7)	3 (0,6)	11 (1,2)
Andere	156 (32,8)	168 (35,4)	324 (34,1)
Gewicht (kg)			
Mittelwert ± SD	79,6 ± 17,67	79,1 ± 16,55	79,4 ± 17,11
Median	78,0	78,0	78,0
Spanne	42,2–158,0	34,0–143,0	34,0–158,0
BMI (kg/m²)			
Mittelwert ± SD	29,0 ± 5,74	29,1 ± 5,61	29,0 ± 5,67
Median	28,6	28,5	28,6
Spanne	16,5–50,6	15,2–51,9	15,2–51,9
BMI: <i>body mass index</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 µg			

Tabelle 4-20: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Asthma-spezifische Charakteristika (ARGON-Gesamtpopulation)

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
Dauer des Asthmas (Jahre)			
Mittelwert ± SD	22,1 ± 16,27	20,2 ± 14,68	21,1 ± 15,52
Median	19,2	17,0	18,0
Spanne	0,5–73,4	0,6–73,4	0,5–73,4
Dauer des Asthmas (Jahre), n (%)			
< 1 Jahr	9 (1,9)	7 (1,5)	16 (1,7)
1–5 Jahre	70 (14,7)	57 (12,0)	127 (13,4)
> 5–10 Jahre	67 (14,1)	79 (16,6)	146 (15,4)
> 10–15 Jahre	51 (10,7)	71 (14,9)	122 (12,8)
> 15–20 Jahre	46 (9,7)	59 (12,4)	105 (11,0)
> 20 Jahre	233 (48,9)	202 (42,5)	435 (45,7)
Anzahl der Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, n (%)			
1	375 (78,8)	383 (80,6)	758 (79,7)
2	74 (15,5)	73 (15,4)	147 (15,5)
3	20 (4,2)	18 (3,8)	38 (4,0)
≥ 4	7 (1,5)	1 (0,2)	8 (0,8)
Raucherhistorie, n (%)			
Nie geraucht	354 (74,4)	363 (76,4)	717 (75,4)
Ex-Raucher	112 (23,5)	102 (21,5)	214 (22,5)
Derzeitiger Raucher	10 (2,1)	10 (2,1)	20 (2,1)
Durchschnittliche Menge des konsumierten Tabaks (in Packungsjahren)			
Mittelwert ± SD	6,4 ± 4,22	5,9 ± 4,17	6,2 ± 4,20
Median	6,0	5,0	5,0
Spanne	0,1–16,0	0,3–19,0	0,1–19,0
Zeit seit dem Rauchstopp (Jahre)			
Mittelwert ± SD	16,1 ± 14,13	16,0 ± 12,12	16,1 ± 13,18
Median	13,0	13,3	13,1
Spanne	0,3–58,7	0,6–48,2	0,3–58,7

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert ± SD	125,9 ± 12,25	125,2 ± 12,08	125,6 ± 12,17
Median	126,0	125,0	125,0
Spanne	80–197	94–169	80–197
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert ± SD	77,8 ± 8,39	77,3 ± 8,36	77,6 ± 8,37
Median	80,0	79,0	79,0
Spanne	50–106	52–100	50–106
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)			
Mittelwert ± SD	72,5 ± 9,12	73,3 ± 8,98	72,9 ± 9,05
Median	72,0	72,0	72,0
Spanne	47–106	44–98	44–106
QTcF (ms)			
Mittelwert ± SD	405,8 ± 19,13	403,9 ± 19,93	404,8 ± 19,55
Median	406,0	404,0	406,0
Spanne	355–460	348–460	348–460
AQLQ-S-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	4,7 ± 0,86	4,7 ± 0,89	4,7 ± 0,87
Median	4,7	4,6	4,6
Spanne	2,2–6,9	1,6–6,9	1,6–6,9
ACQ-5-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	2,5 ± 0,61	2,5 ± 0,61	2,5 ± 0,61
Median	2,4	2,4	2,4
Spanne	1,0–4,4	1,2–4,8	1,0–4,8
Baseline-ACQ-5-Score, n (%)			
< 1,5	17 (3,6)	4 (0,8)	21 (2,2) ¹
1,5– < 2	53 (11,1)	54 (11,4)	107 (11,3)
2– < 2,5	174 (36,6)	198 (41,7)	372 (39,1)
≥ 2,5	232 (48,7)	219 (46,1)	451 (47,4)

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
ACQ-7-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	2,6 ± 0,53	2,6 ± 0,53	2,6 ± 0,53
Median	2,6	2,6	2,6
Spanne	1,3–4,3	1,6–4,6	1,3–4,6
Baseline-ACQ-7-Score, n (%)			
< 1,5	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2) ¹
1,5– < 2	42 (8,8)	32 (6,7)	74 (7,8)
2– < 2,5	167 (35,1)	196 (41,3)	363 (38,2)
≥ 2,5	265 (55,7)	247 (52,0)	512 (53,8)
SGRQ-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	39,7 ± 16,83	39,4 ± 17,98	39,6 ± 17,40
Median	39,8	39,2	39,5
Spanne	0,8–89,4	0,0–96,1	0,0–96,1
Baseline-Eosinophile (Zellen/µl)			
Mittelwert ± SD	356,6 ± 337,60	343,0 ± 315,00	349,8 ± 326,39
Median	260,0	250,0	260,0
Spanne	10–2970	0–3160	0–3160
Baseline-Eosinophile (Zellen/µl), n (%)			
< 300	270 (56,7)	278 (58,5)	548 (57,6)
≥ 300	201 (42,2)	193 (40,6)	394 (41,4)
Keine Angabe	5 (1,1)	4 (0,8)	9 (0,9)
ICS der Vortherapie, n (%)			
Hochdosiertes ICS/LABA	242 (50,8)	232 (48,8)	474 (49,8)
Mitteldosiertes ICS/LABA	230 (48,3)	240 (50,5)	470 (49,4)
Niedrigdosiertes ICS/LABA	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Keine Angabe	3 (0,6)	2 (0,4)	5 (0,5)
FEV1-Reversibilität (%)			
Mittelwert ± SD	28,5 ± 17,56	28,3 ± 17,89	28,4 ± 17,72
Median	23,0	23,0	23,0
Spanne	0–138	12–164	0–164

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

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
FEV1-Reversibilität (%), n (%)			
< 40 %	363 (76,3)	376 (79,2)	739 (77,7)
40 % – < 50 %	44 (9,2)	30 (6,3)	74 (7,8)
50 % – < 60 %	17 (3,6)	20 (4,2)	37 (3,9)
60 % – < 70 %	9 (1,9)	11 (2,3)	20 (2,1)
70 % – < 80 %	5 (1,1)	8 (1,7)	13 (1,4)
≥ 80 %	11 (2,3)	10 (2,1)	21 (2,2)
Keine Angabe	27 (5,7)	20 (4,2)	47 (4,9)
FEV1 in % des Sollwerts			
Mittelwert ± SD	62,2 ± 14,01	63,3 ± 13,91	62,7 ± 13,97
Median	64,0	65,0	64,8
Spanne	20–98	23–101	20–101
FEV1 in % des Sollwerts, n (%)			
≤ 60 %	198 (41,6)	174 (36,6)	372 (39,1)
> 60 %	274 (57,6)	294 (61,9)	568 (59,7)
Keine Angabe	4 (0,8)	7 (1,5)	11 (1,2)
IgE-Konzentration (IU/ml), n (%)			
≤ 75	157 (33,0)	143 (30,1)	300 (31,5)
> 75 – ≤ 1500	272 (57,1)	291 (61,3)	563 (59,2)
> 1500	33 (6,9)	27 (5,7)	60 (6,3)
Keine Angabe	14 (2,9)	14 (2,9)	28 (2,9)
Begleitende Asthma-Medikation zur Baseline, n (%)			
OCS	4 (0,8)	6 (1,3)	10 (1,1)
LTRA	54 (11,3)	55 (11,6)	109 (11,5)
Mepolizumab	2 (0,4)	4 (0,8)	6 (0,6)
Omalizumab	8 (1,7)	9 (1,9)	17 (1,8)
Reslizumab	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Andere	23 (4,8)	23 (4,8)	46 (4,8)

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
<p>¹⁾ Patienten mit einem ACQ-7-Wert von $\geq 1,5$ wurden in die Studie eingeschlossen; bei zwei Patienten der ARGON-Gesamtpopulation wurde dieses Einschlusskriterium verletzt. Die Schwelle von $\geq 1,5$ bezieht sich nicht auf den ACQ-5.</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, FAS: <i>Full Analysis Set</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, ICS: inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 μg, IND: Indacaterolacetat, IU: Internationale Einheit (<i>international unit</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), IU: <i>International Unit</i>, LTRA: Leukotrienantagonisten, MF: Mometasonfuroat, OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), QTcF: QT-Intervall gemäß Fridericia-Korrektur, SABA: Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonist</i>), SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 μg, SAMA: Kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>short-acting muscarinic antagonists</i>), SAL: Salmeterol, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 μg</p>			

Tabelle 4-21: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Charakterisierung des OCS-Gebrauchs (ARGON-Gesamtpopulation)

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
OCS-Gebrauch zur Baseline			
Mindestens ein OCS			
n (%)	4 (0,8)	6 (1,3)	10 (1,1)
Methylprednisolon			
n (%)	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,4)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert \pm SD	5,3 \pm 2,31	4,0 \pm N.E.	5,0 \pm 2,00
Median	4,0	4,0	4,0
Prednison			
n (%)	1 (0,2)	5 (1,1)	6 (0,6)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert \pm SD	10,0 \pm N.E.	9,0 \pm 4,18	9,2 \pm 3,76
Median	10,0	10,0	10,0

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
Eskalation von OCS während der Studie¹			
Mindestens ein OCS			
n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,3)
Methylprednisolon			
n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	27,6 ± N.E.		27,6 ± N.E.
Median	27,6		27,6
Dauer der Eskalation (Tage)			
Mittelwert ± SD	18,0 ± N.E.		18,0 ± N.E.
Median	18,0		18,0
Prednison			
n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)	2 (0,2)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD		23,5 ± 4,03	23,5 ± 4,03
Median		23,5	23,5
Dauer der Eskalation (Tage)			
Mittelwert ± SD		18,5 ± 4,95	18,5 ± 4,95
Median		18,5	18,5
OCS-Neubeginn während der Studie¹			
Mindestens ein OCS			
n (%)	71 (14,9)	61 (12,8)	132 (13,9)
Betamethason			
n (%)	3 (0,6)	2 (0,4)	5 (0,5)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	2,4 ± 0,00	2,4 ± 1,70	2,4 ± 0,85
Median	2,4	2,4	2,4
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	7,0 ± 0,00	11,0 ± 0,00	8,6 ± 2,19
Median	7,0	11,0	7,0

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
Deflazacort			
n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	30,0 ± N.E.		30,0 ± N.E.
Median	30,0		30,0
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	9,0 ± N.E.		9,0 ± N.E.
Median	9,0		9,0
Meprednison			
n (%)	15 (3,2)	7 (1,5)	22 (2,3)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	32,6 ± 10,75	30,3 ± 11,04	31,8 ± 10,63
Median	40,0	36,0	40,0
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	6,6 ± 2,13	9,1 ± 5,27	7,4 ± 3,53
Median	6,0	8,0	6,5
Methylprednisolon			
n (%)	16 (3,4)	16 (3,4)	32 (3,4)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	27,4 ± 10,91	20,5 ± 8,96	23,8 ± 10,38
Median	32,0	16,0	24,0
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	10,1 ± 8,68	7,4 ± 2,94	8,7 ± 6,52
Median	6,0	7,0	6,0
Prednisolon			
n (%)	20 (4,2)	15 (3,2)	35 (3,7)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	30,0 ± 11,49	26,1 ± 15,80	28,3 ± 13,43
Median	30,6	20,0	28,6
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	7,4 ± 2,76	10,3 ± 9,46	8,6 ± 6,58
Median	7,5	8,0	8,0

	Behandlungsgruppen		
OCS-Gebrauch (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=476)	SAL/FLU + TIO (N=475)	Gesamt (N=951)
Prednison			
n (%)	20 (4,2)	21 (4,4)	41 (4,3)
OCS-Dosis (mg/Tag)			
Mittelwert ± SD	30,3 ± 10,59	33,3 ± 14,83	31,8 ± 12,87
Median	30,0	40,0	30,0
Dauer der Behandlung (Tage)			
Mittelwert ± SD	6,2 ± 4,03	7,1 ± 3,66	6,7 ± 3,83
Median	5,0	6,0	6,0
<p>¹⁾ Als Eskalation gilt eine Tagesdosis, die höher ist als die Dosis zum Ausgangswert. Ein neuer OCS-Beginn gilt als OCS-Gabe für Patienten, die kein OCS zur Baseline hatten. Zur Berechnung der Eskalationsdauer wurden alle Eskalationstage addiert, unabhängig davon, ob sie aufeinander folgten oder nicht. Die Medikamentendaten wurden bis zum Ende der Behandlungsphase berücksichtigt.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, N.E.: nicht berechenbar (<i>not estimable</i>), OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SAL: Salmeterol, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 µg</p>			

4.3.1.2.1.1.2 Zusammenfassende Beschreibung der Studie ARGON

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Für die ARGON-Studie, die soweit möglich für die Rahmenbedingungen des AMNOG entworfen wurde, wird im Rahmen dieses Dossiers die Subpopulation der Patienten, deren Asthma mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist, zur Darstellung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF herangezogen. Zur Darstellung des Zusatznutzens werden auch die Ergebnisse der Patienten, deren Asthma mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist, sowie die der Gesamtpopulation der Studie zur Anwendung der Anhebungsregel in Anhang 4-H dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3).

Studiendesign

Die Studie ARGON ist eine multizentrische, teilverblindete, parallele, randomisierte, kontrollierte Studie. Das primäre Ziel war die Nichtunterlegenheit der fixen Dreierkombination in zwei Dosierungen, entweder von IND/GLY/MF 80 oder von IND/GLY/MF 160 einmal täglich, im Vergleich zu einer freien Kombination aus SAL/FLU und TIO hinsichtlich der Lebensqualität, erhoben im Endpunkt AQLQ-S, zu zeigen. Weitere Ziele waren außerdem die Vergleiche hinsichtlich der Endpunkte FEV1, ACQ-7 (der im Rahmen dieser Zusatznutzen-darstellung als die auf Symptome reduzierte Version ACQ-5 ausgewertet wurde), SGRQ, Asthmaexazerbationen, Symptome über das Patiententagebuch, Bedarfsmedikation, unerwünschte Ereignisse, sowie diese in diesem Dossier nicht dargestellten Endpunkte zu Behandlungsversagen, Vitalparameter, EKG und Laborparameter. Gegenstand dieses Nutzen-dossiers ist der Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU plus TIO.

Insgesamt hatte die Studie ARGON drei Studienarme:

- IND/GLY/MF 80 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®
- IND/GLY/MF 160 einmal täglich abgegeben über den Breezhaler®
- SAL/FLU zweimal täglich abgegeben über den Accuhaler® + TIO einmal täglich abgegeben über den Respimat®

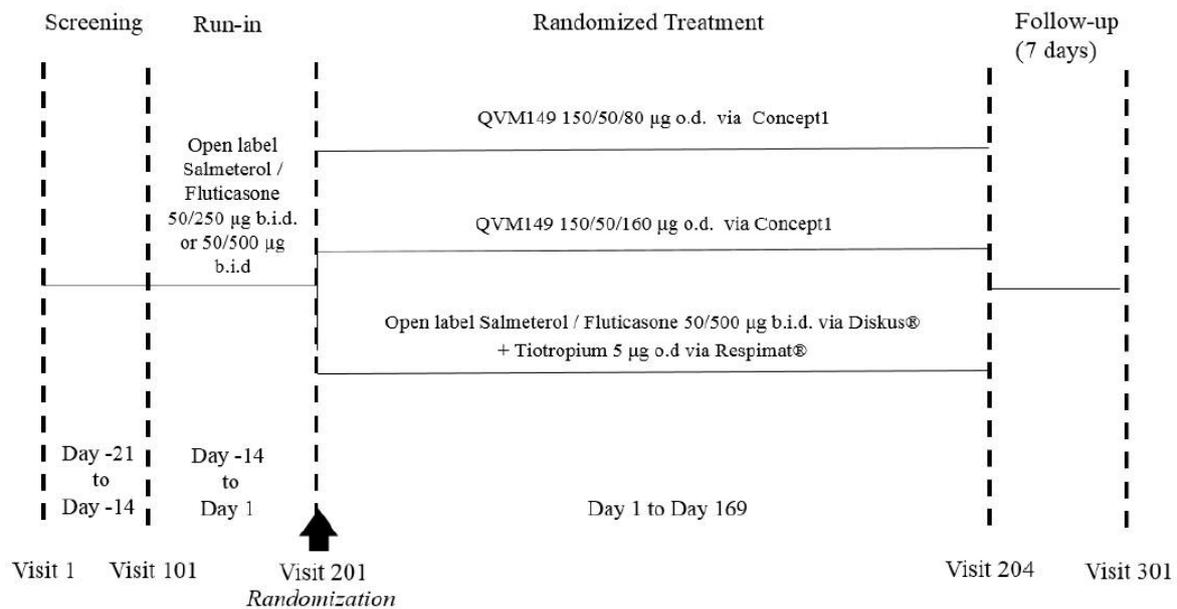


Abbildung 4-2: Studiendesign der ARGON

Studiendauer

Die Studie begann mit einer *Run-In*-Phase von 2 Wochen, in der die ICS/LABA-Vortherapie auf die in der Studie verwendeten Wirkstoffe der Vergleichstherapie entsprechend der vorherigen Dosis umgestellt wurde. Im Anschluss an die Randomisierung erfolgte eine Behandlungsphase von 24 Wochen. Nach dieser Behandlungszeit folgte eine einwöchige *Follow-Up*-Phase, in der UE erhoben wurden. Die Mortalität sowie die SUE wurden in einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben. Insgesamt lief die Studie über 17 Monate (05.02.2018: *first patient first visit*, 19.06.2019: *last patient last visit*).

Studienpopulation

Die Studie untersuchte Erwachsene, deren Asthma mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Patienten mussten eine für mindestens drei Monate stabile Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus LABA und mittel- oder hochdosierten ICS aufweisen. Weiterhin handelte es sich um Patienten, die trotz dieser Therapie unkontrolliert bzw. schwer symptomatisch waren; so mussten die Patienten einen Asthma-kontrollgrad ACQ-7-Wert von $\geq 1,5$ besitzen, im vergangenen Jahr vor Studieneinschluss mindestens eine schwere Asthmaexazerbation gehabt haben und eine FEV1 von $< 85\%$ des Sollwertes aufweisen. Die Patienten mussten zudem einen positiven Reversibilitätstest aufweisen. Gegenstand dieses Nutzendossiers ist gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet die Population der Patienten, deren Asthma mit hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist.

Insgesamt wurden 1425 Patienten in die Studie eingeschlossen, nach Vortherapie und Region stratifiziert, randomisiert und mindestens einmal mit Studienmedikation behandelt. Im Behandlungsarm IND/GLY/MF 80 waren es 474 Patienten, im IND/GLY/MF 160-Arm 476 Patienten und im SAL/FLU + TIO-Arm 475 Patienten. Von den eingeschlossenen Patienten erhielten zu Baseline 49,1 % ein mitteldosiertes ICS/LABA und 50,0 % ein hochdosiertes ICS/LABA als Vortherapie (bewertungsrelevante Population im Rahmen dieser Nutzenbewertung). Im Folgenden werden die Baseline-Charakteristika der bewertungsrelevanten Population (Patienten, deren Asthma mit hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist) zusammenfassend beschrieben. Die Charakteristika dieser Patienten ähneln in Bezug auf die demographischen und asthmaspezifischen Baseline-Charakteristika denen der gesamten ARGON-Population (vgl. Tabelle 4-16 mit Tabelle 4-19 und Tabelle 4-17 mit Tabelle 4-20).

Patientencharakteristika der Patienten, deren Asthma mit hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist (bewertungsrelevante Population)

Die Anzahl der randomisierten Patienten, betrug im IND/GLY/MF 160-Arm 242 Patienten und im SAL/FLU + TIO-Arm 232 Patienten. Alle Patienten, die randomisiert wurden, wurden in das FAS aufgenommen (d. h. erhielten mindestens eine Gabe der Studienmedikation). Innerhalb des FAS kam es lediglich zu wenigen Studien- und Therapieabbrüchen (3,7 % bzw. 4,3 % der Patienten) (siehe Tabelle 4-97). Die demographischen Baseline-Werte waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 53,5 Jahre alt. 64,3 % der Patienten waren Frauen. Die Patienten waren hauptsächlich lateinamerikanischer und europäischer Herkunft; darunter befanden sich 71 Patienten (15,0 %) aus Deutschland (siehe Tabelle 4-22). Die Patienten hatten ein durchschnittliches Gewicht von 80,3 kg und einen BMI von 29,5 kg/m².

Auch die asthmaspezifischen Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Durchschnitt betrug die Dauer des Asthmas 22,7 Jahre – es handelt sich somit um langjährig erkrankte Patienten (insbesondere in Bezug auf das Durchschnittsalter von 53,5 Jahren). 74,3 % der Studienteilnehmer hatten nie geraucht; weitere 24,5 % waren ehemalige Raucher und 1,3 % der Patienten rauchten aktuell. 75,9 % der Patienten hatten eine Exazerbation im Vorjahr; die weiteren Patienten mehr als eine. Die Baseline-Werte von ACQ-7 bzw. ACQ-5 lagen bei 2,7 und 2,6. Die FEV1 in % des Sollwerts zu Studieneinschluss lag im Mittel bei 61,6 % und 42,8 % der Patienten hatte einen FEV1 in % des Sollwerts von ≤ 60 %. Diese FEV1-Werte, die ACQ-Werte und die Anzahl aufgetretener Exazerbationen im Vorjahr legen nahe, dass es sich um ein Patientenkollektiv mit deutlichen asthma-bezogenen Einschränkungen handelte. Der AQLQ-S-Baseline-Wert der Studienpopulation lag bei 4,7; der SGRQ-Gesamtscore zur Baseline lag bei 39,7. 39,7 % der Patienten hatten eine Eosinophilenkonzentration von ≥ 300 Zellen/ μl ($\hat{=}$ erhöhte Eosinophilen-Werte), was einer grundsätzlichen Definition für schweres eosinophiles Asthma innerhalb des schweren Asthmas laut Leitlinien-gruppe der NVL 2018 entspricht und damit eine Behandlung dieser Patienten mit den Antikörpern Mepolizumab [64], Reslizumab [65], Benralizumab [66] und Dupilumab [67, 68] in Frage käme [1], deren Anwendungsgebiete auf eosinophiles Asthma beschränkt sind. Insgesamt wiesen 60,8 % eine IgE-Konzentration zwischen 76 und 1500 IU/ml auf ($\hat{=}$ IgE-vermitteltes Asthma); diese Spanne der IgE-Werte entspricht dem Therapiehinweis des G-BA

zum Anti-IgE-Antikörper Omalizumab und es ist somit davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine grundsätzliche Eignung für die Therapie mit Omalizumab vorliegt. Insgesamt erfüllten jedoch nur 12,9 % dieser Patienten, die nicht bereits mit Omalizumab als Begleittherapie in die Studie eingeschlossen wurden, weitestgehend alle Kriterien des Therapiehinweises [6, 69].

Subgruppen

Für die ARGON-Studie wurden im SAP Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Region (Zentrums- und Ländereffekte), Anzahl der Asthmaexazerbationen in den 12 Monaten vor Screening (Krankheitsschwere) und Vortherapie der Patienten für mindestens einen Monat vor Visite 1 *a priori* definiert (siehe Tabelle 4-8).

Behandlung

Behandlung in der Run-In-Phase

Während der *Run-In*-Phase erhielten alle Patienten eine mittel- oder hochdosierte ICS/LABA-Kombination Salmeterol/Fluticason in der Dosierung 50/250 µg oder 50/500 µg zweimal täglich entsprechend der ICS-Vortherapiedosis bei Einschluss. Nach der *Run-In*-Phase erhielten die Patienten die durch die Randomisierung zugewiesene Medikation.

Interventionsgruppen

Die Studienteilnehmer der zwei Interventionsarme erhielten die Intervention IND/GLY/MF in zwei unterschiedlichen Dosierungen bzw. Wirkstärken des ICS Mometasonfuroat: das mitteldosierte IND/GLY/MF 80 und das hochdosierte IND/GLY/MF 160. IND/GLY/MF wurde einmal täglich abends über den Breezhaler[®] angewendet. Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse der Patienten der IND/GLY/MF 160-Interventionsgruppe herangezogen.

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe erhielt hochdosiertes SAL/FLU zweimal täglich (morgens und abends), abgegeben über den Accuhaler[®] + TIO einmal täglich (abends), abgegeben über den Respimat[®].

Bedarfsmedikation

Die Patienten erhielten bei Studienbeginn einen Inhalator mit kurzwirksamen Beta-Agonisten (Salbutamol [100 µg] oder eine äquivalente Dosis Albuterol) zur Verwendung als Bedarfsmedikation. Die Bedarfsmedikation während der Studie wurde vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Die Anwendung von Bedarfsmedikation wurde morgens und abends während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase vom Patienten in seinem *eDiary* aufgezeichnet.

Erlaubte antiasthmatische Langzeit-Begleitmedikation

Um dem Versorgungskontext bestmöglich zu entsprechen, durften die Patienten eine stabile Therapie mit antiasthmatischen Wirkstoffen zur Langzeitbehandlung während der Studie weiterführen. So durften die Patienten eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei stabiler Dosierung von drei Monaten vor Screening weiterführen; auch eine stabile Therapie mit OCS, LTRA und Xanthinderivaten, die mindestens einen Monat vor der Screening-Visite stabil gewesen war, war erlaubt. Zur Baseline erhielten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation 12,7 % der Patienten LTRA, 3,0 % bzw. 0,8 % der Patienten die Antikörper Omalizumab oder Mepolizumab sowie 1,9 % der Patienten eine Therapie mit OCS. Weitere 5,5 % der Patienten besaßen eine Asthma-Medikation der Kategorie „Andere“; hierunter waren auch Patienten mit einer Therapie mit Xanthinderivaten.

Gegenüber der grundsätzlichen Eignung für die Antikörper Mepolizumab/Reslizumab (Benralizumab wurde erst kurz vor Studienbeginn zugelassen) und Omalizumab – bestimmt anhand der erhöhten Eosinophilen-Werte gemäß NVL 2018-Definition bzw. IgE-Level gemäß des Therapiehinweises des G-BA [1, 6] – von 39,7 % bzw. 60,8 % der bewertungsrelevanten Population, war somit der Anteil der tatsächlich mit Antikörpern behandelten Patienten in dieser Population deutlich geringer. Unter Berücksichtigung aller Eignungskriterien des Therapiehinweises für Omalizumab kämen 15,2 % der Patienten für diese Behandlung in Frage. Dass diese Patienten auch für eine Kombinationstherapie mit ICS/LABA und LAMA infragekommen, wurde vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert. Insgesamt erhielten bereits 3 % bei Studieneinschluss die Erhaltungstherapie mit Omalizumab. Bei in deutschen Studienzentren eingeschlossenen Patienten betrug der Anteil 1,4 %. Eine Verzerrung durch unterschiedliche Versorgungssituationen in den verschiedenen Regionen kann daher weitgehend ausgeschlossen werden. Der geringe Anteil an Patienten unter stabiler Behandlung mit OCS zeigt die leitliniengemäße Therapie der Patienten an den Studienzentren der ARGON-Studie, da eine OCS-Dauertherapie erst nach Ausschöpfung aller anderer Therapieoptionen in Betracht gezogen werden soll [1, 9].

Erlaubte Anpassung der Begleittherapie

Um die klinische Praxis in dieser Studie so gut wie möglich abzubilden, war es in der ARGON-Studie ausdrücklich erlaubt, die Begleittherapie unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Symptomatik zu eskalieren oder zu deeskalieren. Dabei orientierten sich die Vorgaben an der zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung aktuellen GINA-Leitlinie des Jahres 2017 [70]. So konnte der behandelnde Arzt eine Eskalation der Begleittherapie vornehmen und/oder eine weitere Erhaltungstherapie ergänzen, wenn der Patient unkontrolliert blieb oder schwere Asthmaexazerbationen auftraten. Beispiele der erlaubten Begleittherapie bzw. *Add-on*-Begleittherapie zur Therapieeskalation waren unter anderem OCS, monoklonale Antikörper, Xanthinderivate und LTRA. Im Rahmen der regelmäßigen Überprüfung der Asthmasymptomatik konnte der Prüfarzt außerdem die Therapie deeskalieren, wenn eine gute Kontrolle erreicht worden war, die für mindestens drei Monate aufrechterhalten werden konnte. Dabei sollte eine Deeskalation der Behandlung mit OCS begonnen werden. Obwohl auch die Behandlung mit Tiotropium im Vergleichsarm deeskaliert werden konnte, wurde sie bei keinem der Patienten als Anpassung einer Erhaltungstherapie durch den Prüfarzt verändert.

Tabelle 4-18 zeigt eine umfassende Aufstellung der im Verlauf der Studie vorgenommenen Anpassungen des OCS-Gebrauchs. In der für diese Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation eskalierten 0,6 % der Patienten im Verlauf der Studie ihren OCS-Gebrauch (3 der 9, d. h. 33,3 %, der Patienten, die bereits zu Studieneinschluss eine OCS-Dauertherapie erhielten); die Dauer der Eskalationsbehandlung betrug im Median etwa 18,0 Tage. 15,8 % weitere Patienten begannen im Verlauf der Studie eine Therapie mit OCS mit medianen Behandlungsdauern je Wirkstoff von 5,5–10 Tagen. Aufgrund der kurzen medianen Behandlungsdauern der OCS-Dosiseskalation sowie der neubegonnenen OCS-Therapien ist davon auszugehen, dass es sich bei der überwiegenden Mehrheit dieser Behandlungen um eine Exazerbationsbehandlung und nicht um eine Therapieeskalation durch eine OCS-Dauertherapie handelte, die ab ca. 30 Tagen Behandlung als solche definiert werden kann. Eine Anpassung der Langzeittherapie fand im Verlauf der ARGON-Studie bei der bewertungsrelevanten Population nicht in relevantem Ausmaß statt [61, 62].

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie

Für die bewertungsrelevante Population definierte der G-BA im Rahmen einer schriftlichen Mitteilung an Novartis im September 2019 (in dieser Mitteilung definiert als „Teilpopulation b“) sowie in einem späteren Beratungsgespräch am 13. Februar 2020 folgende zVT [3, 52]:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

Die Therapie im Vergleichsarm der ARGON bestand aus einer Therapie aus hochdosiertem Fluticason (500 µg zweimal täglich, ICS) in Kombination mit Salmeterol (50 µg zweimal täglich, LABA) (z. B. Viani® [71]) und Tiotropium (5 µg einmal täglich, LAMA) [72]; dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT. Darüber hinaus bestand im Rahmen der ARGON-Studie zur bestmöglichen Abbildung der klinischen Praxis in den Behandlungsarmen die Möglichkeit eine bestehende Begleittherapie anderer antiasthmatischer Wirkstoffe zur Langzeittherapie weiterzuführen oder – patientenindividuell, je nach Asthmakontrollgrad und gemäß Vorgaben der Leitlinien – anzupassen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

14,9 % und damit ein relevanter Anteil der Patienten der bewertungsrelevanten Population der ARGON-Studie wurden an deutschen Studienzentren behandelt (siehe Tabelle 4-22). Weiterhin befanden sich in der Subgruppe „Europa“ insgesamt 34,6 % der Patienten (siehe Tabelle 4-75). Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 zeigen demographische Werte und asthma-spezifische Charakteristika der an deutschen Studienzentren behandelten Patienten der ARGON-Studie. Es zeigt sich eine hohe Vergleichbarkeit mit den Werten aller Patienten. Zudem bestand im Rahmen der ARGON-Studie zur bestmöglichen Abbildung der klinischen Praxis in allen Behandlungsarmen die Möglichkeit eine bestehende Begleittherapie anderer antiasthmatischer Wirkstoffe zur Langzeittherapie weiterzuführen oder – je nach Asthmakontrollgrad und gemäß Vorgaben der Leitlinien – des Patienten anzupassen.

Es ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Tabelle 4-22: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Bewertungsrelevante Population aus deutschen Studienzentren – Demographische Werte

Demographische Charakteristika (FAS)	Behandlungsgruppen		Gesamt (N=71)
	IND/GLY/MF 160 (N=35)	SAL/FLU + TIO (N=36)	
Alter (Jahre)			
Mittelwert ± SD	54,8 ± 13,25	51,4 ± 12,86	53,1 ± 13,07
Median	56,0	54,0	56,0
Spanne	29–78	27–73	27–78
Alter (Jahre), n (%)			
18–39 Jahre	6 (17,1)	7 (19,4)	13 (18,3)
40–64 Jahre	21 (60,0)	25 (69,4)	46 (64,8)
>64 Jahre	8 (22,9)	4 (11,1)	12 (16,9)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	14 (40,0)	12 (33,3)	26 (36,6)
Weiblich	21 (60,0)	24 (66,7)	45 (63,4)
Gewicht (kg)			
Mittelwert ± SD	82,2 ± 22,21	88,2 ± 18,35	85,3 ± 20,43
Median	77,6	85,2	84,0
Spanne	50,0–158,0	53,2–139,0	50,0–158,0
BMI (kg/m²)⁵⁰			
Mittelwert ± SD	28,3 ± 7,01	30,6 ± 5,11	29,5 ± 6,19
Median	27,2	30,9	28,3
Spanne	18,6–48,3	21,3–44,4	18,6–48,3
BMI: <i>body mass index</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 µg			

Tabelle 4-23: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Bewertungsrelevante Population aus deutschen Studienzentren – Asthma-spezifische
Charakteristika

Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	Behandlungsgruppen		Gesamt (N=71)
	IND/GLY/ MF 160 (N=35)	SAL/FLU + TIO (N=36)	
Dauer des Asthmas (Jahre)			
Mittelwert ± SD	22,4 ± 17,08	19,2 ± 13,09	20,7 ± 15,16
Median	18,0	15,4	17,4
Spanne	1,0–59,8	1,9–45,1	1,0–59,8
Dauer des Asthmas (Jahre), n (%)			
< 1 Jahr	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)
1–5 Jahre	6 (17,1)	5 (13,9)	11 (15,5)
> 5–10 Jahre	5 (14,3)	5 (13,9)	10 (14,1)
> 10–15 Jahre	3 (8,6)	7 (19,4)	10 (14,1)
> 15–20 Jahre	5 (14,3)	4 (11,1)	9 (12,7)
> 20 Jahre	15 (42,9)	15 (41,7)	30 (42,3)
Anzahl der Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, n (%)			
1	28 (80,0)	32 (88,9)	60 (84,5)
2	6 (17,1)	2 (5,6)	8 (11,3)
3	1 (2,9)	2 (5,6)	3 (4,2)
≥ 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherhistorie, n (%)			
Nie geraucht	22 (62,9)	19 (52,8)	41 (57,7)
Ex-Raucher	13 (37,1)	16 (44,4)	29 (40,8)
Derzeitiger Raucher	0 (0,0)	1 (2,8)	1 (1,4)
Durchschnittliche Menge des konsumierten Tabaks (in Packungsjahren)			
Mittelwert ± SD	6,5 ± 4,54	6,0 ± 4,19	6,2 ± 4,28
Median	5,0	5,5	5,3
Spanne	1,5–15,7	1,0–15,0	1,0–15,7
Zeit seit dem Rauchstopp (Jahre)			
Mittelwert ± SD	15,4 ± 17,44	20,8 ± 14,51	18,4 ± 15,82
Median	10,6	18,1	13,0
Spanne	1,7–56,9	3,1–42,3	1,7–56,9

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=35)	SAL/FLU + TIO (N=36)	Gesamt (N=71)
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert ± SD	125,7 ± 10,20	126,6 ± 8,88	126,2 ± 9,50
Median	126,0	127,5	127,0
Spanne	93–140	110–150	93–150
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert ± SD	78,6 ± 6,11	82,4 ± 7,65	80,5 ± 7,14
Median	80,0	81,0	80,0
Spanne	64–94	62–100	62–100
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)			
Mittelwert ± SD	72,2 ± 9,06	73,4 ± 10,02	72,8 ± 9,51
Median	73,0	70,5	72,0
Spanne	52–89	56–98	52–98
QTcF (ms)			
Mittelwert ± SD	405,8 ± 17,14	404,6 ± 18,16	405,2 ± 17,55
Median	407,0	406,5	407,0
Spanne	370–441	360–438	360–441
AQLQ-S-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	4,8 ± 0,90	4,8 ± 0,77	4,8 ± 0,83
Median	4,7	4,7	4,7
Spanne	2,8–6,4	3,1–6,5	2,8–6,5
ACQ-5-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	2,5 ± 0,61	2,5 ± 0,42	2,5 ± 0,52
Median	2,4	2,6	2,6
Spanne	1,2–4,0	1,8–3,4	1,2–4,0
Baseline-ACQ-5-Score, n (%)			
< 1,5	2 (5,7)	0 (0,0)	2 (2,8) ¹
1,5– < 2	5 (14,3)	1 (2,8)	6 (8,5)
2– < 2,5	11 (31,4)	16 (44,4)	27 (38,0)
≥ 2,5	2 (5,7)	0 (0,0)	36 (50,7)

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=35)	SAL/FLU + TIO (N=36)	Gesamt (N=71)
ACQ-7-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	2,6 ± 0,50	2,5 ± 0,42	2,6 ± 0,46
Median	2,6	2,5	2,6
Spanne	1,6–3,7	1,9–3,4	1,6–3,7
Baseline-ACQ-7-Score, n (%)			
< 1,5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1,5– < 2	4 (11,4)	2 (5,6)	6 (8,5)
2– < 2,5	11 (31,4)	16 (44,4)	27 (38,0)
≥ 2,5	20 (57,1)	18 (50,0)	38 (53,5)
SGRQ-Gesamtscore			
Mittelwert ± SD	42,5 ± 16,92	41,7 ± 16,63	42,1 ± 16,66
Median	38,9	39,9	39,2
Spanne	16,0–70,3	4,6–76,9	4,6–76,9
Baseline-Eosinophile (Zellen/µl)			
Mittelwert ± SD	212,1 ± 110,28	264,9 ± 205,26	238,8 ± 166,36
Median	200,0	210,0	210,0
Spanne	50–570	40–990	40–990
Baseline-Eosinophile (Zellen/µl), n (%)			
< 300	29 (82,9)	25 (69,4)	54 (76,1)
≥ 300	5 (14,3)	10 (27,8)	15 (21,1)
Keine Angabe	1 (2,9)	1 (2,8)	2 (2,8)
FEV1-Reversibilität (%)			
Mittelwert ± SD	25,7 ± 16,04	30,5 ± 20,49	28,2 ± 18,49
Median	20,0	25,0	20,5
Spanne	12–82	13–93	12–93

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=35)	SAL/FLU + TIO (N=36)	Gesamt (N=71)
FEV1-Reversibilität (%), n (%)			
< 40 %	29 (82,9)	30 (83,3)	59 (83,1)
40 % – < 50 %	3 (8,6)	0 (0,0)	3 (4,2)
50 % – < 60 %	0 (0,0)	3 (8,3)	3 (4,2)
60 % – < 70 %	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)
70 % – < 80 %	0 (0,0)	1 (2,8)	1 (1,4)
≥ 80 %	1 (2,9)	2 (5,6)	3 (4,2)
Keine Angabe	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)
FEV1 in % des Sollwerts			
Mittelwert ± SD	64,0 ± 11,24	65,9 ± 12,45	65,0 ± 11,81
Median	66,0	68,0	67,3
Spanne	39–80,5	30–85	30–85
FEV1 in % des Sollwerts, n (%)			
≤ 60 %	13 (37,1)	12 (33,3)	25 (35,2)
> 60 %	22 (62,9)	23 (63,9)	45 (63,4)
Keine Angabe	0 (0,0)	1 (2,8)	1 (1,4)
IgE-Konzentration (IU/ml), n (%)			
≤ 75	13 (37,1)	17 (47,2)	30 (42,3)
> 75 – ≤ 1500	22 (62,9)	16 (44,4)	38 (53,5)
> 1500	0 (0,0)	3 (8,3)	3 (4,2)
Begleitende Asthma-Medikation zur Baseline, n (%)			
OCS	0 (0,0)	1 (2,8)	1 (1,4)
LTRA	2 (5,7)	2 (5,6)	4 (5,6)
Mepolizumab	0 (0,0)	2 (5,6)	2 (2,8)
Omalizumab	0 (0,0)	1 (2,8)	1 (1,4)
Reslizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)

	Behandlungsgruppen		
Asthma-spezifische Charakteristika (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=35)	SAL/FLU + TIO (N=36)	Gesamt (N=71)
<p>¹⁾ Das Einschlusskriterium von $\geq 1,5$ bezieht sich nicht auf den ACQ-5, sondern auf den ACQ-7.</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, FAS: <i>Full Analysis Set</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, ICS: inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 μg, IND: Indacaterolacetat, IU: Internationale Einheit (<i>international unit</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), IU: <i>International Unit</i>, LTRA: Leukotrienantagonisten, MF: Mometasonfuroat, OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), QTcF: QT-Intervall gemäß Fridericia-Korrektur, SABA: Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonists</i>), SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 μg, SAMA: Kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>short-acting muscarinic antagonists</i>), SAL: Salmeterol, TIO: Tiotropium 5 μg</p>			

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 4-24: 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			
ARGON	ja	ja	nein ¹⁾	nein ¹⁾	ja	ja	niedrig
<p>¹⁾ Die ARGON-Studie war teilweise verblindet; die Medikation im Vergleichsarm (SAL/FLU + TIO) war für Patienten und Prüfpersonal offen erkennbar, die Datenanalysten waren jedoch verblindet; die Dosierung von IND/GLY/MF war zwischen den beiden IND/GLY/MF-Interventionsarmen für Patienten, Prüfpersonal und Datenanalysten verblindet.</p> <p>FLU: Fluticason, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 μg, TIO: Tiotropium 5 μg</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ARGON-Studie ist eine prospektive, randomisierte, teilweise verblindete, aktiv kontrollierte multizentrische Phase-III-b-Studie mit drei parallelen Gruppen „IND/GLY/MF 80“ (1), „IND/GLY/MF 160“ (2) und „SAL/FLU + TIO“ (3). Die Randomisierung aller einschlussfähigen Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme stratifiziert nach Dosierung der ICS-Komponente der ICS/LABA-Vortherapie bei Randomisierung (mittel- oder hochdosiert) sowie nach Region. Die Studienzentren verwendeten hierfür eine zentrale IRT, sodass die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Es wurde ein teilweise verblindetes Studiendesign gewählt – die freie Kombination SAL/FLU + TIO war sowohl für Patienten als auch für das Prüfpersonal offen erkennbar. Um das Verzerrungspotenzial zu minimieren waren die Datenanalysten und alle Mitarbeiter von Novartis jedoch hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Zudem war die Identität der Dosierungen von IND/GLY/MF (Gruppen 1 und 2) gegenüber Patienten, Prüfpersonal, Datenanalysten und allen Mitarbeitern von Novartis verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst nach Datenbankschluss. Es wurde das beschriebene teilweise verblindete Studiendesign verwendet, um die Optionen zu einer möglichst flexiblen patientenindividuellen Therapieanpassung zu gewährleisten; in diesem Rahmen war auch eine Deeskalation der Tiotropium-Komponente im Vergleichsarm erlaubt. Dies wäre durch ein gänzlich verblindetes Studiendesign nicht umzusetzen.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip (Analysepopulation: FAS), indem alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Bei allen patientenberichteten Endpunkten wurde eine hohe Rücklaufquote bzw. hohe Dokumentationsrate erreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 zu den entsprechenden Endpunkten), sodass auch hier das Verzerrungspotenzial als minimal anzusehen ist. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten würden, da alle im Protokoll spezifizierten Endpunkte im Studienbericht berichtet wurden. Es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die für ein hohes Verzerrungspotenzial sprechen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die ARGON-Studie insgesamt als niedrig bewertet.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie
	ARGON
Mortalität	
Tod jeglicher Ursache	ja
Morbidität	
Asthmakontrolle anhand des ACQ-5	ja
Exazerbationen	
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)	ja
Schwere Asthmaexazerbationen	ja
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Tod aufgrund von Asthmaexazerbationen	ja
Asthmasymptome anhand des <i>eDiary</i>	
Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen	ja
Anteil der Tage ohne Symptome am Tag	ja
Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen	ja
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	ja
Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des <i>eDiary</i>	
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht	ja
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag	ja
Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation	ja
Lungenfunktion anhand der FEV1	ja
Lebensqualität	
AQLQ-S	
Gesamtscore	ja
Symptomscore	ja
Score zur Einschränkung der Aktivität	ja
Score zur emotionalen Verfassung	ja
Score zu Umwelteinflüssen	ja
SGRQ	
Gesamtscore	ja
Symptomscore	ja
Aktivitätsscore	ja
Belastungsscore	ja

Endpunkt	Studie
	ARGON
Nebenwirkungen	
UE-Gesamtraten	ja
UE nach SOC und PT differenziert nach Schweregrad	ja
Schwere UE nach SOC und PT	ja
SUE nach SOC und PT	ja
Studienabbrüche aufgrund von UE	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	ja
UE von besonderem Interesse (AESI)	ja
<p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des <i>EuroQol five-dimensional</i>, FEV1: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>), OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>, SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Darstellung-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 Vorbemerkung: Systematik der Endpunktdarstellung

Die Ergebnisse der ARGON-Studie werden für die bewertungsrelevante Population der Patienten, deren Asthma unter einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist, für die Nutzenbewertung herangezogen. Da hierdurch, verglichen mit dem Heranziehen der Gesamtpopulation, ein erheblicher Powerverlust einhergeht, wird die in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebene Anhebungsregel verwendet, um den Powerverlust bei der Auswertung dieser Teilpopulation auszugleichen. Im vorliegenden Dossier wird die Anhebungsregel für alle Endpunkte jeweils für die präspezifizierte primäre Analyse durchgeführt.

Der in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Methodik folgend wird die Anhebungsregel schrittweise durchgeführt. Dafür werden im ersten Schritt zunächst die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Population, d. h. die Teilpopulationen der Patienten, deren Asthma unter einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist, dargestellt. Liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Niveau $\alpha = 0,05$ vor, wird dieses Ergebnis als statistisch signifikant gewertet. Ist es in diesem Schritt nicht statistisch signifikant, wird im zweiten Schritt getestet, ob für die Gesamtpopulation der ARGON-Studie (mitteldosierte und hochdosierte ICS/LABA-Vortherapie) ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, wird die Testprozedur gestoppt. Ist es signifikant, wird geprüft, ob die Effektschätzungen der zu prüfenden bewertungsrelevanten Teilpopulation und der nicht relevanten Teilpopulation (mitteldosierte ICS/LABA-Vortherapie) dieselben Effektrichtungen aufweisen und ob zwischen der bewertungsrelevanten Teilpopulation und der nicht relevanten Teilpopulation (mitteldosierte ICS/LABA-Vortherapie) keine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt. Sind diese Bedingungen erfüllt, wird das Niveau für den Test in der bewertungsrelevanten Teilpopulation auf $\alpha = 0,15$ festgesetzt.

Die Ergebnisse zur Herleitung des Zusatznutzen von IND/GLY/MF werden zunächst für die bewertungsrelevante Population dargestellt. Im Anschluss wird die Anhebungsregel mit der oben und in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Methodik durchgeführt. Die statistisch signifikanten Ergebnisse werden im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse zum Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ und auf Basis der Anhebungsregel zum Signifikanzniveau $\alpha < 0,15$ diskutiert.

Als zusätzliche Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel sollte gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Methodik gewährleistet sein, dass es sich bei der Teilpopulation, auf die die Anhebungsregel angewendet wird, und der gesamten Studienpopulation um medizinisch vergleichbare Patientenkollektive handelt und die Teilpopulation einen relevanten Anteil der Gesamtpopulation der Studie darstellt. Für die bewertungsrelevante Population wurden diese Voraussetzungen geprüft und gelten als erfüllt. Bei dieser Teilpopulation sowie bei der gesamten Studienpopulation handelt es sich um Patienten, die auf derselben Therapiestufe 4 des Stufenschemas laut Leitlinie behandelt wurden (Vorbehandlung mit mittel- bis hochdosiertem ICS/LABA) und deren Asthma trotz dieser Behandlung nicht

adäquat kontrolliert ist [1]. Außerdem sind die Baseline-Charakteristika der bewertungsrelevanten Population mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar (vgl. Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-19, Tabelle 4-20). Es handelt sich daher insgesamt um ein medizinisch vergleichbares Patientenkollektiv. Darüber hinaus gab es keine wesentlichen und endpunktübergreifenden Interaktionen hinsichtlich des Behandlungseffektes je nach Vortherapie (siehe Tabelle 4-26). Die bewertungsrelevante Population umfasst 474 Patienten (siehe Tabelle 4-16) und die Gesamtpopulation 951 Patienten (siehe Tabelle 4-19). Das Verhältnis der Stichprobengrößen liegt daher bei ca. 0,50. Die Patientenzahl der bewertungsrelevanten Population spiegelt damit einen relevanten Anteil des gesamten Patientenkollektivs der ARGON-Studie wider.

Nachfolgend in Tabelle 4-26 werden alle Interaktionsterme der ARGON-Gesamtpopulation nach Vortherapie dargestellt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Diese werden bei der folgenden Ergebnisdarstellung für die Anwendung der Anhebungsregel herangezogen (Schritt 4: Interaktions-p-Wert > 0,05).

Tabelle 4-26: ARGON-Gesamtpopulation – Interaktions-p-Werte zur Vortherapie

Endpunkt	Vortherapie (Mitteldosiertes ICS/ Hochdosiertes ICS)
Morbidität	
ACQ-5	
Veränderung gegenüber Baseline	
ACQ-5	0,721
Responderanalyse	
ACQ-5	0,300
Asthmaexazerbationen	
Time-to-Event-Analyse	
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)	0,020 *
Schwere Asthmaexazerbationen	0,026 *
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,107
Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,610
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,750
Annualisierte Rate	
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)	0,009 *
Schwere Asthmaexazerbationen	0,071
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,140
Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,484
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,748

Endpunkt	Vorthherapie (Mitteldosiertes ICS/ Hochdosiertes ICS)
Asthmasymptome (eDiary)	
Veränderung gegenüber Baseline	
Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen	0,736
Anteil der Tage ohne Symptome am Tag	0,946
Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen	0,496
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	0,491
Gebrauch von Bedarfsmedikation (eDiary)	
Veränderung gegenüber Baseline	
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht	0,108
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag	0,094
Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation	0,105
FEV1	
Veränderung gegenüber Baseline	
FEV1	0,414
Lebensqualität	
AQLQ-S	
Responderanalyse	
Gesamtscore	0,850
Veränderung gegenüber Baseline	
Gesamtscore	0,882
Symptomscore	0,606
Score zur Einschränkung der Aktivität	0,794
Score zur emotionalen Verfassung	0,565
Score zu Umwelteinflüssen	0,907
SGRQ	
Responderanalyse	
Gesamtscore	0,887
Veränderung gegenüber Baseline	
Gesamtscore	0,672
Symptomscore	0,253
Aktivitätsscore	0,896
Belastungsscore	0,753

Endpunkt	Vorthherapie (Mitteldosiertes ICS/ Hochdosiertes ICS)
Nebenwirkungen	
UE-Gesamtraten	
Dichotome Analyse	
Jegliches UE	0,062
Jegliches UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse	0,140
SUE	0,781
SUE, ohne asthma-spezifische Ereignisse	0,783
Schwere UE	0,031 *
Schwere UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse	0,340
AESI	
Dichotome Analyse	
Überempfindlichkeit	0,025 *
Immunsuppression	0,412
*: $p < 0,05$	
AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i> , AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , CCV: <i>cardio-cerebrovascular</i> , FEV1: Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>), GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse	

4.3.1.3.1.2 Mortalität

4.3.1.3.1.2.1 Tod 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 4-27: Operationalisierung von „Tod jeglicher Ursache“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<u>Erfassung:</u> Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung der UE erfasst. Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen für das FAS dargestellt: <u>Auswertung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil verstorbener Patienten
FAS: Full Analysis Set, ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), UE: Unerwünschte Ereignisse	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tod jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
¹) Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full Analysis Set (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten. FAS: Full Analysis Set, ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunktes „Tod jeglicher Ursache“ erfolgt für die Studie ARGON auf Basis der ITT-Population (Analysepopulation: FAS). Zwar handelt es sich bei der ARGON-Studie um eine nur teilweise verblindete Studie; da der Endpunkt jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Es gibt für beide Studien keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist demnach als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1.1 Tod jeglicher Ursache (Dichotome Analyse)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Tod jeglicher Ursache (Dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

dichotomer Wirksamkeits- endpunkt (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
N'	242	232			
Tod, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316

¹⁾ Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung
²⁾ Anhand der Vierfeldertafel
*: p < 0,05
FAS: Full Analysis Set, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (standard deviation), TIO: Tiotropium 5µg

In der bewertungsrelevanten Population starb ein Patient; die Rate der Todesfälle in den Behandlungsgruppen (0,0 % vs. 0,4 %) war nahezu gleich. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Signifikanzniveau 5 %) zwischen der Therapie mit IND/GLY/MF und der Kombination aus SAL/FLU + TIO.

4.3.1.3.1.2.1.2 Tod jeglicher Ursache: Anhebungsregel

Auf die Anwendung der Anhebungsregel wird für den Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ verzichtet, da zu wenige Ereignisse eingetreten sind.

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.3 Morbidität

4.3.1.3.1.3.1 Asthmakontrolle anhand des *Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5*

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 „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u></p> <p>Der ACQ 5 besteht aus fünf Fragen zu asthmatypischen Symptomen und Einschränkungen, die auf einer 7-Punkte-Skala von 0 („vollständig kontrolliert“) bis 6 („stark unkontrolliert“) durch den Patienten bewertet werden [7]. Die Fragen beziehen sich auf die letzten sieben Tage und werden gleich gewichtet. Das arithmetische Mittel der fünf Antworten bildet den ACQ-5-Gesamtwert.</p> <p>Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen – neben den Rücklaufquoten des Fragebogens – für das FAS dargestellt:</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des ACQ-5-Gesamtwertes über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline einschließlich grafischer Darstellung im Studienverlauf • Responderanalyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (MID = 0,5 Punkte) von Baseline bis Woche 24¹
<p>¹) Präspezifizierte Analyse laut Studienprotokoll</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ICS: <i>Inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)</i>, LABA: <i>Langwirksame Beta-2-Agonisten (long-acting beta-2 agonists)</i>, MID: <i>Minimal Important Difference</i></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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

¹) Die Datenauswertung erfolgt auf Basis der *Full Analysis Set* (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten.
FAS: *Full Analysis Set*, ITT: *Intention-to-Treat*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“ handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Rücklaufquoten lagen für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei > 90 % (siehe Tabelle 4-32). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotenzial auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Zusammengefasst betrachtet, können die Ergebnisse des Endpunktes trotz des als hoch eingestuften Verzerrungspotenzials zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für den ACQ-5

	Behandlungsgruppen		
Patientenberichteter Endpunkt – Rücklaufquote (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Gesamt N=474
Rücklaufquote¹, n (%)			
Rücklauf: Baseline	240 (99,2)	225 (97,0)	465 (98,1)
Rücklauf: Woche 16	223 (92,1)	210 (90,5)	433 (91,4)
Rücklauf: Woche 24	232 (95,9)	216 (93,1)	448 (94,5)
¹⁾ Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten ohne fehlende Daten für den Gesamtscore bezogen auf die gesamte Analysepopulation zu einer bestimmten Visite. FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg			

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 (Veränderung gegenüber Baseline)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für ACQ-5 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt – Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
ACQ-5-Score			
N'	232	219	
Baseline-Mittelwert (SD)	2,59 (0,597)	2,52 (0,570)	
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE)	-1,22 (0,084)	-1,09 (0,086)	-0,12 [-0,288; 0,039] 0,136
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE)	-1,25 (0,083)	-1,24 (0,086)	-0,01 [-0,171; 0,156] 0,926

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt – Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
¹) Modell: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Region + Baseline-Wert + Baseline-Visite-Interaktion + Behandlung-Visite-Interaktion, <i>within-patient correlation</i> : unstrukturierte Kovarianz-Matrix *: p < 0,05 FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N: Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg			

Zu Woche 24 bestehen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) in der mittleren Veränderung des ACQ-5-Scores zwischen IND/GLY/MF und der Kontrollgruppe unter Therapie mit SAL/FLU + TIO; so beträgt die Mittelwertdifferenz [95 %-KI] für IND/GLY/MF 160 -0,01 [-0,171; 0,156] Punkte (p = 0,926) (siehe Tabelle 4-33).

Abbildung 4-3 zeigt den ACQ-5-Score im Studienverlauf.

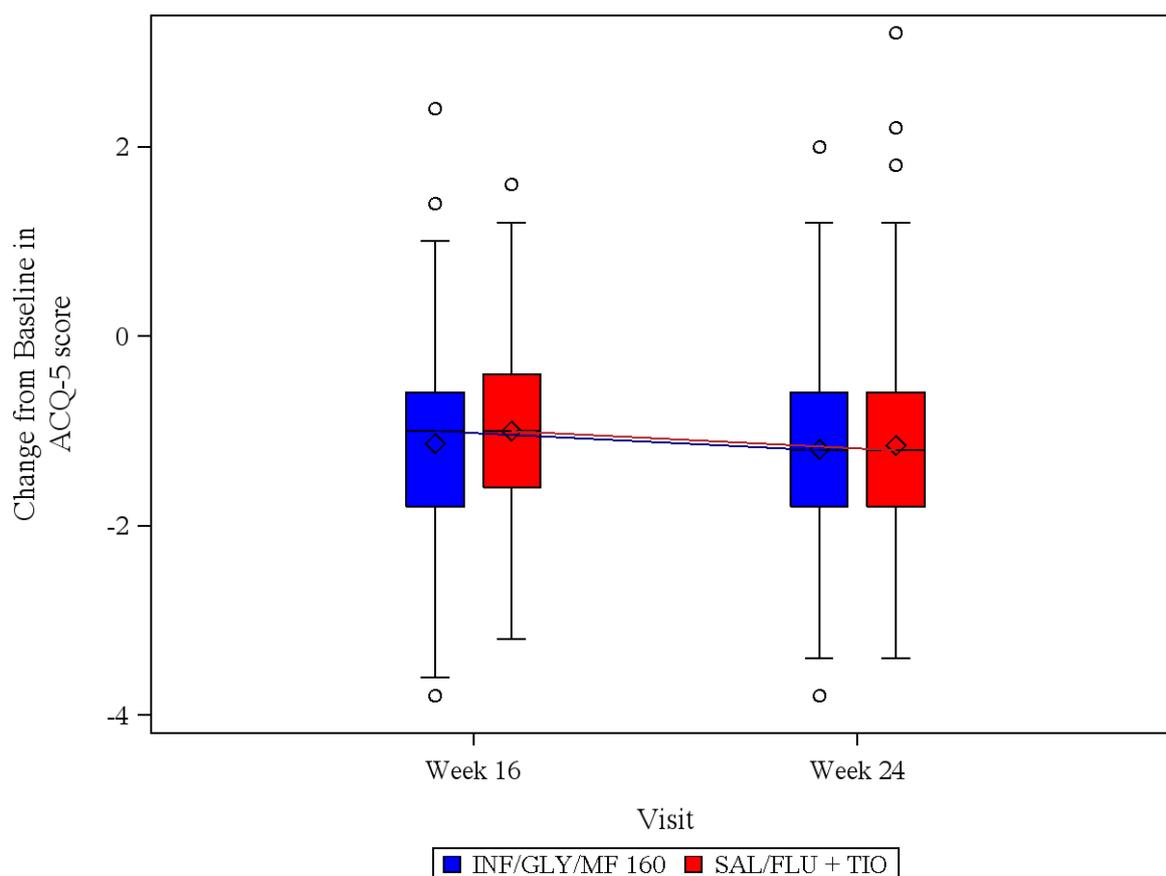


Abbildung 4-3: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – ACQ-5 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

4.3.1.3.1.2 Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 (Responderanalyse)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für ACQ-5 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

dichotomer Wirksamkeits- endpunkt (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ³ [95 % KI] p-Wert
Primäre Analyse (präspezifizierte Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte)					
N'	232	219			
ACQ-5-Responder ⁴ , n (%)	195 (84,1)	186 (84,9)	1,04 [0,71; 1,51] 0,836	1,01 [0,92; 1,10] 0,837	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,796

dichotomer Wirksamkeits- endpunkt (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ³ [95 % KI] p-Wert
Sensitivitätsanalyse (Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode)					
N'	242	232			
ACQ-5-Responder ⁴ , n (%)	196 (81,0)	188 (81,0)	1,04 [0,73; 1,47] 0,840	1,01 [0,92; 1,12] 0,804	-0,00 [-0,07; 0,07] 0,991
¹) Modell: $\text{logit}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung} + \text{Visite} + \text{Region} + \text{Baseline-Wert} + \text{Baseline-Visite-Interaktion} + \text{Behandlung-Visite-Interaktion}$ ²) Modell: $\text{log}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung} + \text{Visite} + \text{Region} + \text{Baseline-Wert} + \text{Baseline-Visite-Interaktion} + \text{Behandlung-Visite-Interaktion}$ ³) Anhand der Vierfeldertafel ⁴) Verringerung um mind. 0,5 Punkte *: $p < 0,05$ FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, LOCF: <i>last observation carried forward</i> , MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: <i>Odds Ratio</i> , RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg					

Hinsichtlich des Anteils an Patienten, die eine klinisch signifikante Verbesserung des ACQ-5-Scores um $\geq 0,5$ Punkte erreichten, bestehen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) zwischen den Behandlungsarmen; so beträgt das RR [95 %-KI] für IND/GLY/MF 160 1,01 [0,92; 1,10] ($p = 0,837$) (siehe Tabelle 4-34). Die Sensitivitätsanalyse mit Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode kommt zu einem ähnlichen Ergebnis; das RR [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO beträgt 1,01 [0,92; 1,12] ($p = 0,804$).

4.3.1.3.1.3 Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 (Anhebungsregel)

Tabelle 4-35: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vorthherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
ACQ-5: Responderanalyse												
RR	0,837	ja	0,192	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
ACQ-5: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24												
Mittelwertdifferenz	0,926	ja	0,090	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
<p>In der Analyse wird für die Responderanalyse das RR und die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 berücksichtigt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.</p> <p>²) Für die Interaktions-p-Werte zur Vorthherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für den Endpunkt „Asthma-kontrolle anhand des ACQ-5“ nicht vor (siehe Tabelle 4-35).

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.3.2 Exazerbationen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Exazerbationen“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u> Folgende Exazerbationskategorien wurden vom Prüfarzt im <i>Asthma Exacerbation Episode</i> CRF einschließlich der zugrundeliegenden Symptomverschlechterung erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Exazerbationen Schwere Exazerbationen wurden als eine Verschlechterung von Asthmasymptomen (wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge) definiert, welche eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen erforderlich machte: <ul style="list-style-type: none"> - Gabe oder Erhöhung von OCS für mindestens drei konsekutive Tage <i>und/oder</i> - Notwendigkeit der Aufnahme in eine Notfallambulanz (oder eine lokale äquivalente Struktur) <i>und/oder</i> - Hospitalisierung aufgrund von Asthma <i>und/oder</i> - Tod aufgrund von Asthma. • Moderate Exazerbationen Moderate Exazerbationen wurden als das Auftreten von zwei oder mehr der folgenden Ereignisse definiert: <ul style="list-style-type: none"> - Progressive Verschlechterung von mindestens einem Asthmasymptom wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge. Die Symptome sollten über das patientenindividuell übliche Maß an Variabilität hinausgehen und mindestens zwei konsekutive Tage andauern. - Erhöhter Verbrauch an Bedarfsmedikation, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 50\%$ Erhöhung des Verbrauchs an SABA gegenüber der Baseline-Erhebung und > 8 Hübe an zwei von drei konsekutiven Tagen <i>oder</i> ▪ Nächtliches Erwachen, das den Einsatz von SABA erforderlich machte, an mindestens drei von vier konsekutiven Nächten. - Verschlechterung der Lungenfunktion, die für mindestens zwei oder mehr Tage andauerte, die aber nicht schwer genug war, um den Einsatz von OCS für mehr als zwei Tage oder eine Hospitalisierung erforderlich zu machen. Eine solche Verschlechterung ist definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 20\%$ Verschlechterung der FEV1 gegenüber Baseline <i>oder</i> ▪ $\geq 20\%$ Verschlechterung des expiratorischen Spitzenflusses (PEF, Peak Flow) am Morgen oder Abend gegenüber Baseline an mindestens zwei von drei konsekutiven Tagen <i>oder</i> ▪ $< 60\%$ des vorhergesagten PEF gegenüber Baseline. • Milde Exazerbationen Milde Exazerbationen wurden als das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- Verschlechterung von mindestens einem Asthmasymptom wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge
oder
- erhöhter Verbrauch an Bedarfsmedikation
oder
- Verschlechterung der Lungenfunktion, die für mindestens zwei oder mehr Tage andauerte, die aber nicht schwer genug war, um den Einsatz von OCS oder eine Hospitalisierung erforderlich zu machen. Eine solche Verschlechterung war definiert durch:
 - $\geq 20\%$ Verschlechterung der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1, forced expiratory volume in 1 second) gegenüber Baseline
oder
 - $\geq 20\%$ Verschlechterung des expiratorischen Spitzenflusses (PEF, Peak Flow) am Morgen oder Abend gegenüber Baseline an mindestens zwei von drei konsekutiven Tagen
oder
 - $< 60\%$ des vorhergesagten PEF gegenüber Baseline.

Die im CRF dokumentierten „Start“- und „Ende“-Zeitpunkte der Exazerbationen wurden herangezogen, um zu ermitteln, ob es sich bei zwei nacheinander aufgetretenen Exazerbationen, um getrennte Ereignisse oder um ein längeres einzelnes Ereignis handelt. Bei Ereignissen, die weniger als sieben Tage auseinanderlagen, wird von einer einzigen Exazerbation ausgegangen. Dabei wird der Schweregrad der Exazerbation mit der höheren Kategorie bewertet.

Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen für das FAS dargestellt:

Analysen:

- Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)
- Schwere Asthmaexazerbationen
- Komponenten der schweren Asthmaexazerbationen
 - OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen (für mindestens drei aufeinanderfolgende Tage)
 - Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen
 - Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen
 - Tod aufgrund von Asthmaexazerbationen

Auswertungen zu den genannten Unterpunkten:

- Ereigniszeitanalysen
- Annualisierte Raten

CRF: *Case Report Form*, FAS: *Full Analysis Set*, FEV1: Expiratorische Einsekundenkapazität (*forced expiratory volume in 1 second*), ICS: Inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), OCS: Orale Kortikosteroide (*oral corticosteroids*), PEF: Expiratorischer Spitzenfluss (*peak expiratory flow*), SABA: Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (*short-acting beta-2 agonist*)

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Exazerbationen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig ²
<p>¹) Die Datenauswertung erfolgt auf Basis <i>des Full Analysis Set</i> (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten.</p> <p>²) Das Verzerrungspotenzial wird für „jegliche Exazerbationen“ als hoch, für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ sowie für die dazugehörigen Einzelkomponenten als niedrig eingestuft.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ITT: <i>Intention-to-Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt „jegliche Exazerbationen“, in den die Kategorien milde und moderate Exazerbationen mit aufgenommen werden, kann aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieser Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten oder den Arzt nicht ausgeschlossen werden. Zudem wurden die Asthmasymptome bzw. Symptomverschlechterungen vom Patienten selbst im *eDiary* dokumentiert. Die Endpunkte zu schweren Exazerbationen wurden jedoch anhand objektiv feststellbarer Kriterien bewertet, sodass für diese Endpunkte für die ARGON-Studie nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden kann. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Zusammengefasst betrachtet, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „jegliche Exazerbationen“ aufgrund des nur teilweise verblindeten Studiendesigns als hoch, für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ sowie zu den dazugehörigen Einzelkomponenten dagegen als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.3.2.1 Exazerbationen (Time-to-Event-Analyse)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Exazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Zeit bis zum ersten Ereignis (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	HR¹ [95 % KI] p-Wert
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)			
N ¹	242	232	
Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	71 (29,3)	60 (25,9)	1,17
Median (in Wochen)	-	-	[0,83; 1,65]
% der ereignisfreien Patienten ²	69,49 [63,26; 75,72]	73,64 [67,91; 79,37]	0,372
Schwere Asthmaexazerbationen			
N ¹	242	232	
Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	43 (17,8)	28 (12,1)	1,50
Median (in Wochen)	-	-	[0,93; 2,42]
% der ereignisfreien Patienten ²	81,17 [75,76; 86,57]	87,70 [83,43; 91,97]	0,094
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen (für mind. drei aufeinanderfolgende Tage)			
N ¹	242	232	
Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	43 (17,8)	31 (13,4)	1,37
Median (in Wochen)	-	-	[0,86; 2,17]
% der ereignisfreien Patienten ²	81,17 [75,76; 86,58]	86,35 [81,88; 90,82]	0,184

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Zeit bis zum ersten Ereignis (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	HR ¹ [95 % KI] p-Wert
Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen			
N'	242	232	
Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	5 (2,1)	2 (0,9)	2,39
Median (in Wochen)	-	-	[0,46; 12,29]
% der ereignisfreien Patienten ²	97,91 [96,10; 99,72]	99,12 [97,91; 100,00]	0,299
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen			
N'	242	232	
Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	1,91
Median (in Wochen)	-	-	[0,17; 21,04]
% der ereignisfreien Patienten ²	99,15 [97,98; 100,00]	99,57 [98,71; 100,00]	0,598
¹) Modell: $\log(\text{Hazard Ratio}) = \text{Behandlung} + \text{Region} + \text{Historie der Exazerbationen}$ ²) Kaplan-Meier-Schätzer (%) der Patienten ohne Ereignis *: $p < 0,05$ FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, HR: <i>Hazard Ratio</i> , IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5µg			

Für Asthmaexazerbationen bestehen in der Time-to-Event-Analyse für jegliche oder schwere Asthmaexazerbationen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %, siehe Tabelle 4-38). Todesfälle aufgrund von Asthmaexazerbationen sind nicht eingetreten; eine weitere Beschreibung dieses Endpunktes erfolgt daher nicht. Bei schweren Exazerbationen im Vergleich von IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO liegt das HR [95 %-KI] bei 1,50 [0,93; 2,42] ($p = 0,094$).

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-8) zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Time-to-Event-Analyse der Endpunkte zu Asthmaexazerbationen.

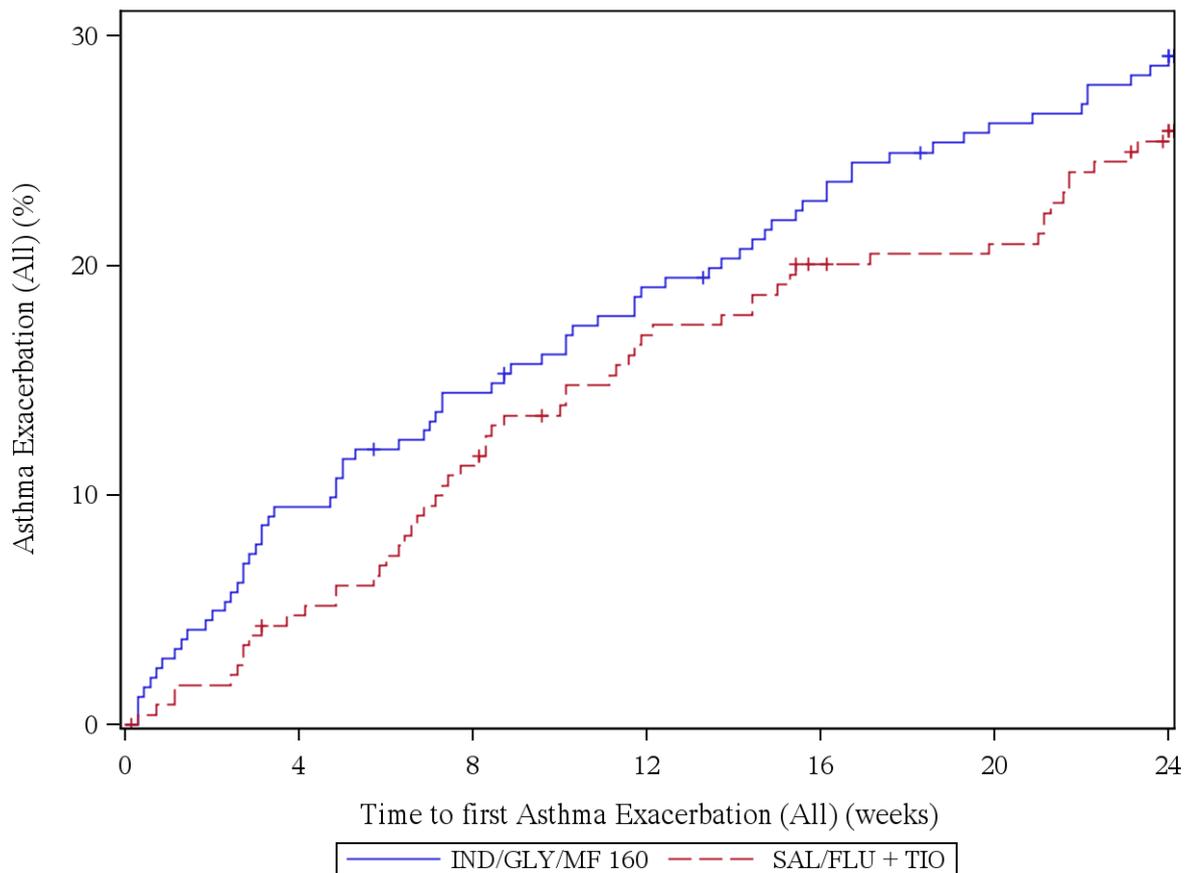


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve – Jegliche Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Risiko (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg [IND/GLY/MF 160], Salmeterol/Fluticason 50/500 µg [SAL/FLU] + Tiotropium 5 µg [TIO]): Woche 0: 242, 232, Woche 8: 206, 204, Woche 16: 184, 180, Woche 24: 166, 162

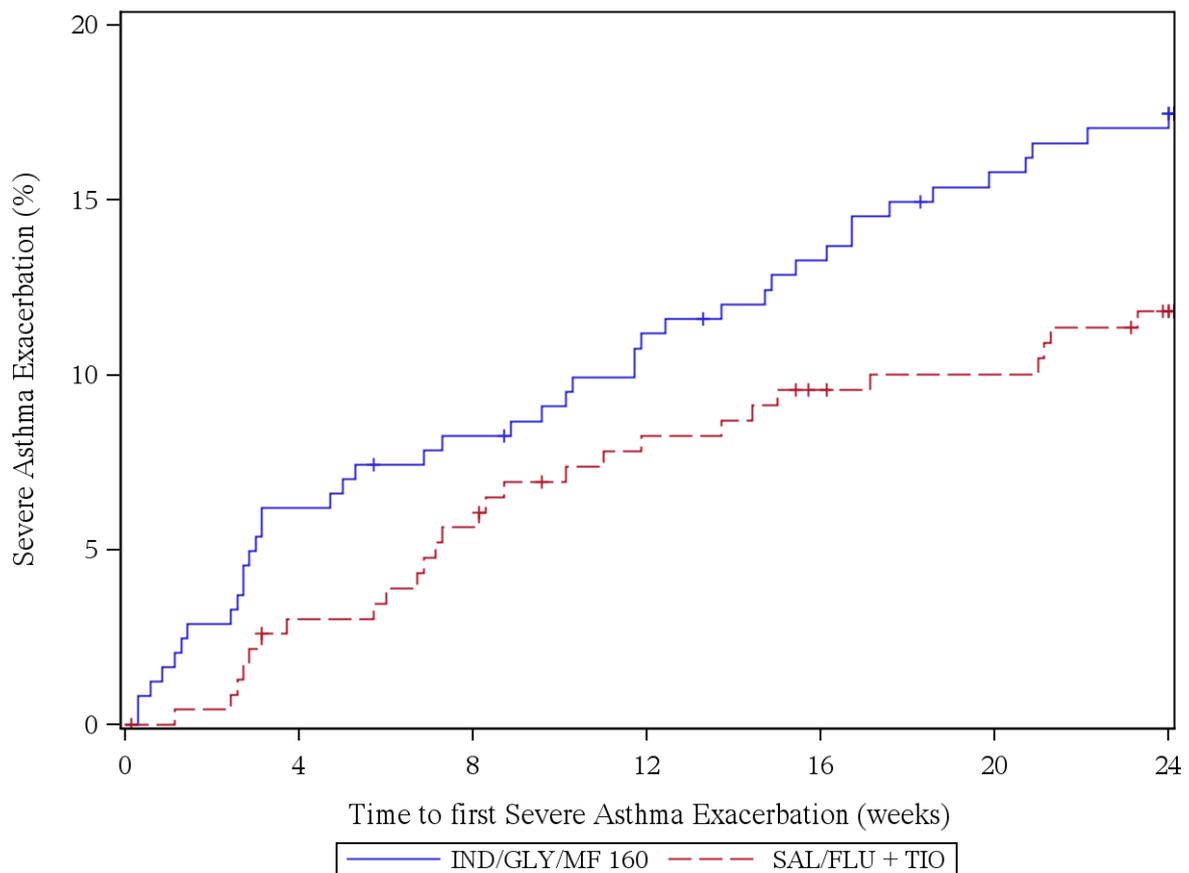


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve – Schwere Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Risiko (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg [IND/GLY/MF 160], Salmeterol/Fluticason 50/500 µg [SAL/FLU] + Tiotropium 5 µg [TIO]): Woche 0: 242, 232, Woche 8: 221, 217, Woche 16: 207, 204, Woche 24: 194, 194

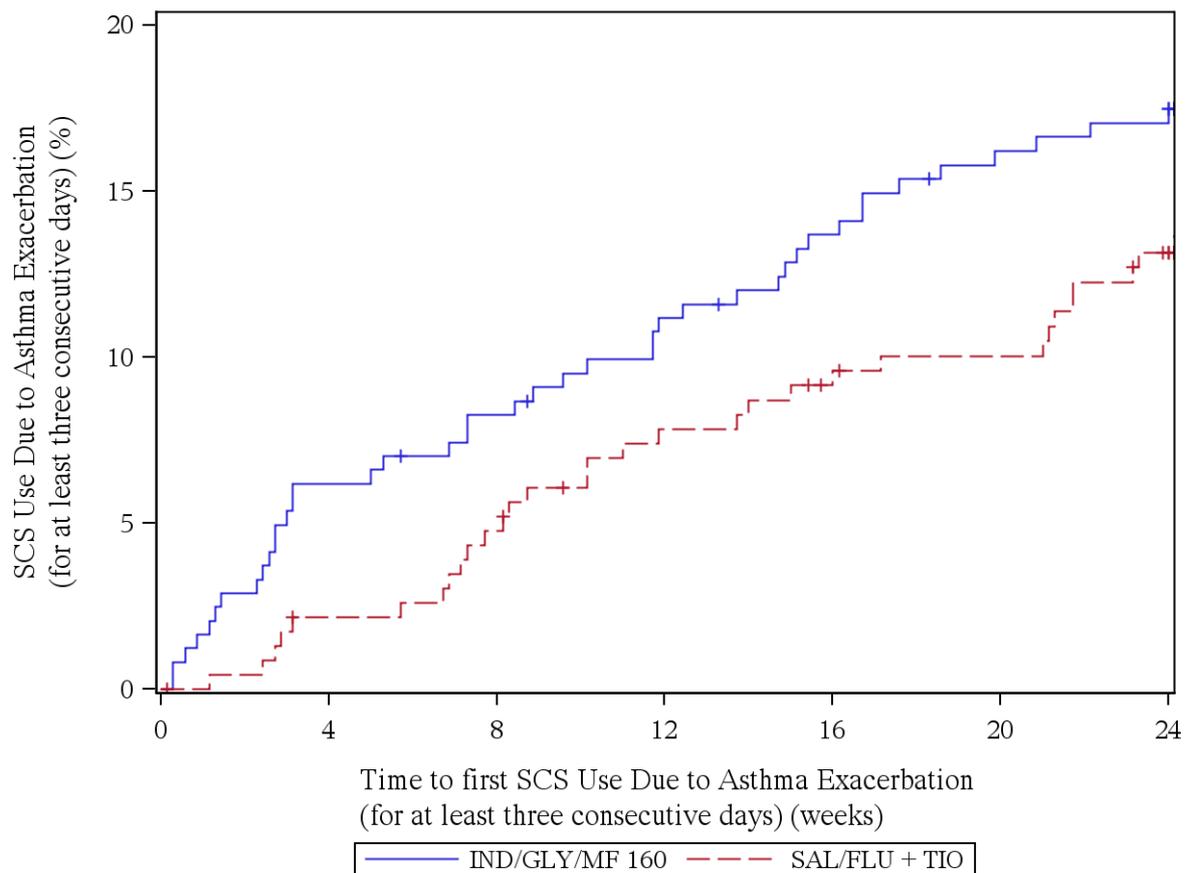


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve – OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Risiko (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg [IND/GLY/MF 160], Salmeterol/Fluticason 50/500 µg [SAL/FLU] + Tiotropium 5 µg [TIO]): Woche 0: 242, 232, Woche 8: 221, 219, Woche 16: 206, 204, Woche 24: 194, 191

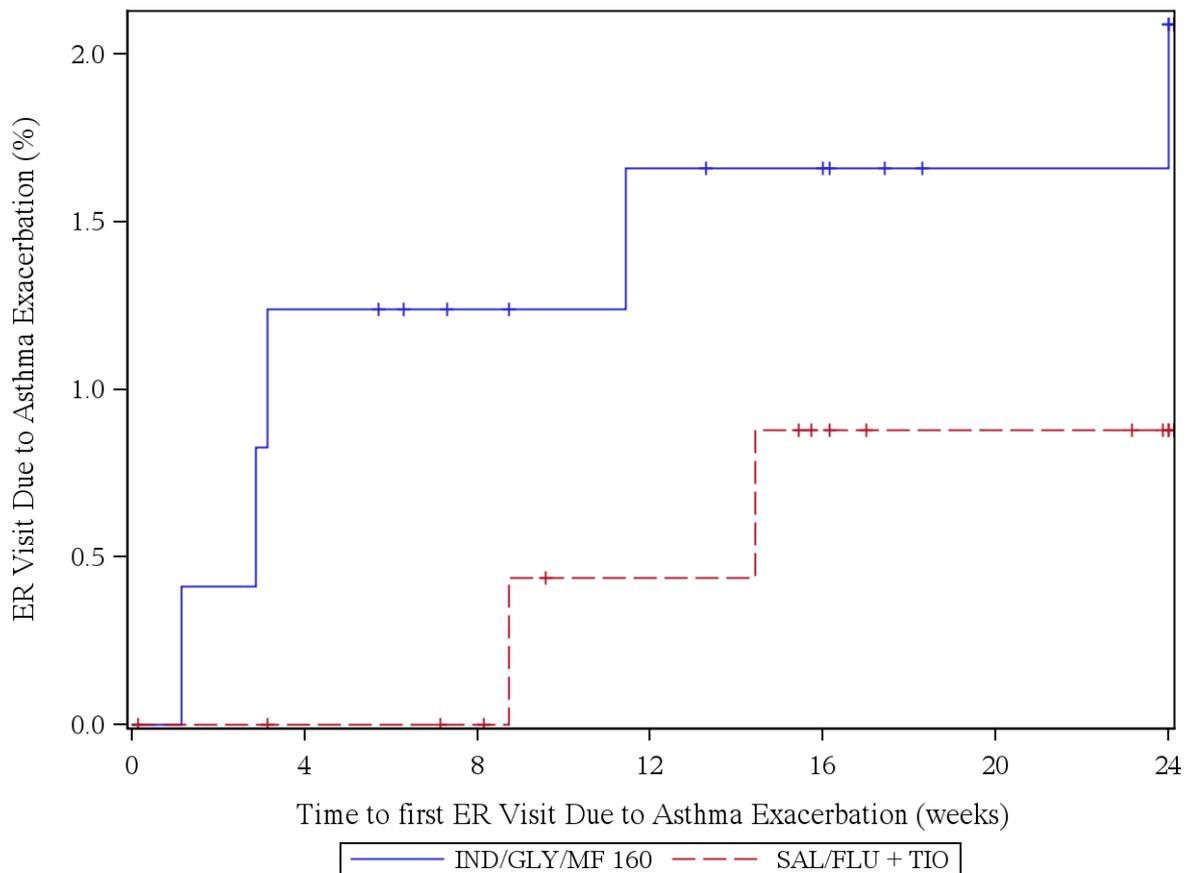


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve – Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Risiko (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg [IND/GLY/MF 160], Salmeterol/Fluticason 50/500 µg [SAL/FLU] + Tiotropium 5 µg [TIO]): Woche 0: 242, 232, Woche 8: 236, 229, Woche 16: 232, 223, Woche 24: 226, 217

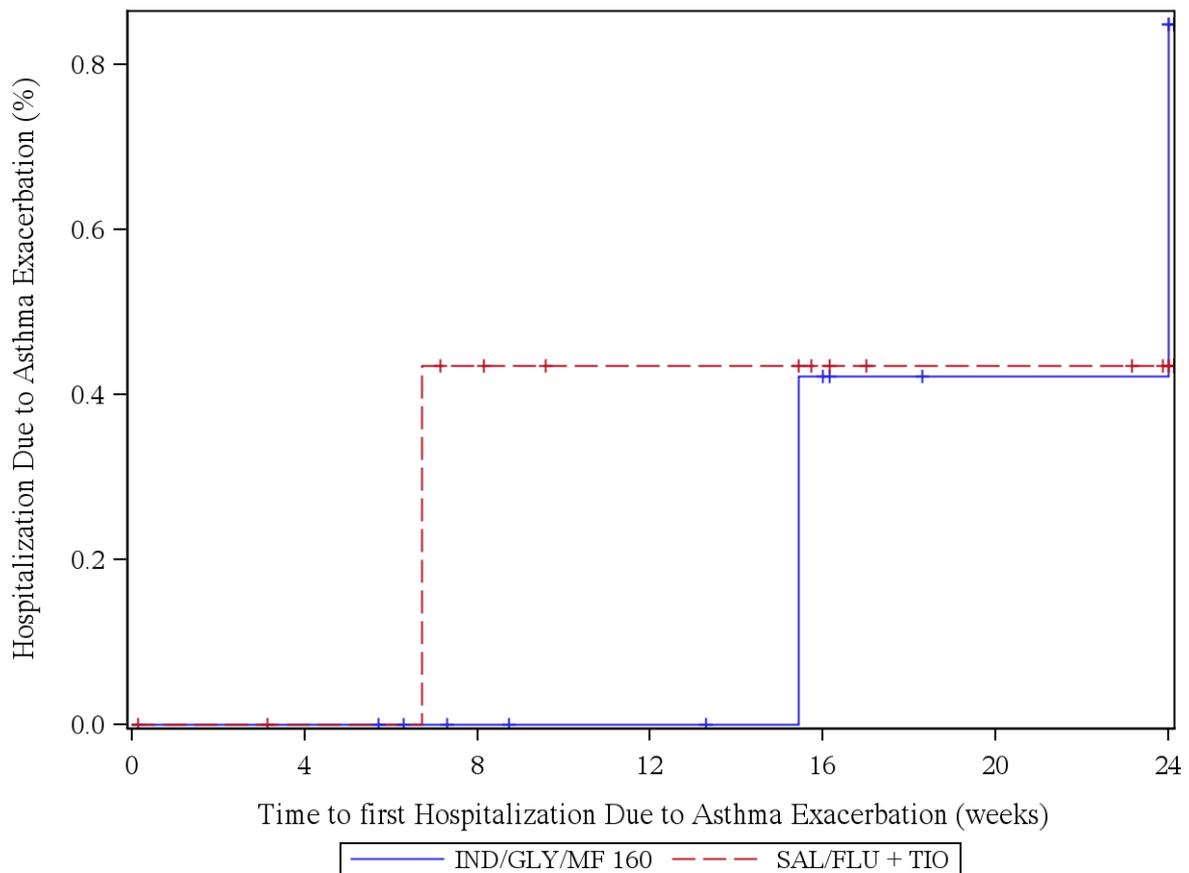


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve – Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen (Time-to-Event-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Risiko (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg [IND/GLY/MF 160], Salmeterol/Fluticason 50/500 µg [SAL/FLU] + Tiotropium 5 µg [TIO]): Woche 0: 242, 232, Woche 8: 239, 228, Woche 16: 235, 224, Woche 24: 230, 218

4.3.1.3.1.3.2.2 Exazerbationen (Annualisierte Rate)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Exazerbationen (Annualisierte Rate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Annualisierte Ereignisrate (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Rate Ratio ¹ [95 % KI] p-Wert
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)			
N ^a	242	232	
Anzahl der Patienten mit Ereignis	71	60	
Anzahl der Ereignisse	101	86	
Annualisierte Rate [95 % KI] ¹	0,92 [0,72; 1,17]	0,82 [0,64; 1,06]	1,12 [0,79; 1,59] 0,531
Schwere Asthmaexazerbationen			
N ^a	242	232	
Anzahl der Patienten mit Ereignis	43	28	
Anzahl der Ereignisse	56	37	
Annualisierte Rate [95 % KI] ¹	0,49 [0,36; 0,68]	0,34 [0,23; 0,49]	1,46 [0,91; 2,35] 0,121
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen (für mind. drei aufeinanderfolgende Tage)			
N ^a	242	232	
Anzahl der Patienten mit Ereignis	43	31	
Anzahl der Ereignisse	55	38	
Annualisierte Rate [95 % KI] ¹	0,49 [0,36; 0,66]	0,35 [0,25; 0,50]	1,40 [0,88; 2,22] 0,156
Besuch der Notaufnahme aufgrund von Asthmaexazerbationen			
N ^a	242	232	
Anzahl der Patienten mit Ereignis	5	2	
Anzahl der Ereignisse	7	2	
Annualisierte Rate [95 % KI] ¹	-	-	-

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Annualisierte Ereignisrate (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Rate Ratio¹ [95 % KI] p-Wert
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen			
N'	242	232	
Anzahl der Patienten mit Ereignis	2	1	
Anzahl der Ereignisse	2	1	
Annualisierte Rate [95 % KI] ¹	-	-	-
<p>¹) Die annualisierte Rate und die <i>Rate Ratio</i> wurden mit einem negativen binomialen Regressionsmodell berechnet. Modell: Anzahl der Ereignisse = Behandlung + Region + Historie der Exazerbationen, Offset-Variable: log(Exposition)</p> <p>*: p < 0,05</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, HR: <i>Hazard Ratio</i>, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, OCS: Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5µg</p>			

Hinsichtlich der Analyse zur annualisierten Rate von Exazerbationen bestehen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) zwischen den Behandlungsarmen. Auch Todesfälle aufgrund von Asthmaexazerbationen sind nicht eingetreten. Für den Endpunkt der schweren Asthmaexazerbation liegt das *Rate Ratio* [95 %-KI] für den Vergleich von IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO bei 1,46 [0,91; 2,35] (p = 0,121).

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

4.3.1.3.1.3.2.3 Exazerbationen (Anhebungsregel)

Tabelle 4-40: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
Exazerbationen: Time-to-Event-Analyse												
HR: Jegliche Asthmaexazerbationen	0,372	ja	0,356	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
HR: Schwere Asthmaexazerbationen	0,094	ja	0,751	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
HR: OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,184	ja	0,717	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
HR: Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,299	ja	0,347	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
HR: Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,598	ja	0,659	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
Exazerbationen: Annualisierte Rate												
Rate Ratio: Jegliche Asthmaexazerbationen	0,531	ja	0,103	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Rate Ratio: Schwere Asthmaexazerbationen	0,121	ja	0,659	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Rate Ratio: OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,156	ja	0,539	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Rate Ratio: Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rate Ratio: Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$	Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$	Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?	Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$	Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$	Abschluss- bewertung
Anhebungsregel	p-Wert Erfüllt?	p-Wert ¹ Erfüllt?	Vortherapie	p-Wert ² Erfüllt?	p-Wert Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
			mittel- dosierte ICS/ LABA ¹			
<p>In der Analyse wird für die Time-to-Event-Analyse das HR und für die Annualisierte Rate das <i>Rate Ratio</i> berücksichtigt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.</p> <p>²) Für die Interaktions-p-Werte zur Vortherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.</p> <p>FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, HR: <i>Hazard Ratio</i>, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg</p>						

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Endpunkte zu Asthmaexazerbationen nicht vor (siehe Tabelle 4-40).

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.3.3 Asthmasymptome anhand des *eDiary*

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Asthmasymptome anhand des *eDiary*“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u></p> <p>Das <i>eDiary</i> umfasste sieben Fragen zu Asthmasymptomen (zwei Fragen morgens, fünf Fragen abends) und zwei Fragen zu dem Gebrauch von Bedarfsmedikation (jeweils eine Frage morgens und abends). Die Patienten füllten das <i>eDiary</i> zweimal täglich aus – jeweils zur selben Zeit am Morgen und etwa 12 Stunden später am Abend.</p> <p>Das <i>eDiary</i> erfasste die folgenden sieben Fragen zu Asthmasymptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgens: <ol style="list-style-type: none"> 1. „Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?“ 2. „Hatten Sie Asthmasymptome beim Erwachen am Morgen?“ • Abends: <ol style="list-style-type: none"> 3. „Haben Ihre respiratorischen Symptome Sie in Ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt?“ 4. „Wie schwerwiegend war die Kurzatmigkeit heute?“ 5. „Wie war Ihr Giemen während der letzten 12 Stunden?“ 6. „Wie war Ihr Husten während der letzten 12 Stunden?“ 7. „Hatten Sie Brustenge während der letzten 12 Stunden?“ <p>Die Beantwortung dieser symptombezogenen Fragen des <i>eDiary</i> erfolgte durch den Patienten selbst auf einer 5-Punkte-Skala (0 = keine Beeinträchtigung bis 4 = sehr starke Einschränkung). Es wurden auf Basis dieser <i>eDiary</i>-Einträge der Patienten folgende zusammenfassende Auswertungen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen (Frage 2 mit „0“ beantwortet) • Anteil der Tage ohne Symptome am Tag (Fragen 3–7 mit „0“ beantwortet) • Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen (Frage 1 mit „0“ beantwortet) • Anteil der Tage ohne Asthmasymptome (Fragen 1–7 mit „0“ beantwortet) <p>Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen – neben den Dokumentationsraten des <i>eDiary</i> – zu den Asthmasymptomen für das FAS dargestellt:</p> <p><u>Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der zusammengefassten Auswertungen über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline einschließlich grafischer Darstellung im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen - Anteil der Tage ohne Symptome am Tag - Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen - Anteil der Tage ohne Asthmasymptome
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)</p>	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Asthmasymptome anhand des *eDiary*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹⁾	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
¹⁾ Die Datenauswertung erfolgt auf Basis der <i>Full Analysis Set</i> (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten. ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt zu Asthmasymptomen anhand des *eDiary* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Dokumentationsrate lag für die bewertungsrelevante Population der Patienten in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei mindestens ~ 70 % der Patienten zwischen 70 % und 100 % (siehe Tabelle 4-43). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotenzial auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Zusammengefasst betrachtet können die Ergebnisse des Endpunktes trotz des als hoch eingestuften Verzerrungspotenzials zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 4-43: Dokumentationsrate für die Asthmasymptome anhand des *eDiary*

		Behandlungsgruppen		
Dokumentationsrate (FAS)		IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Gesamt N=474
Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen – Dokumentationsrate in standardisierten Tagen¹, n (%)				
Baseline	70 %–100 %	217 (89,7)	205 (88,4)	422 (89,0)
	50 %– < 70 %	18 (7,4)	19 (8,2)	37 (7,8)
	< 50 %	7 (2,9)	8 (3,4)	15 (3,2)
Baseline – Woche 8	70 %–100 %	210 (86,8)	207 (89,2)	417 (88,0)
	50 %– < 70 %	19 (7,9)	12 (5,2)	31 (6,5)
	< 50 %	13 (5,4)	13 (5,6)	26 (5,5)
Woche 9 – 16	70 %–100 %	198 (81,8)	200 (86,2)	398 (84,0)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	14 (6,0)	38 (8,0)
	< 50 %	20 (8,3)	18 (7,8)	38 (8,0)
Woche 17 – 24	70 %–100 %	192 (79,3)	192 (82,8)	384 (81,0)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	11 (4,7)	35 (7,4)
	< 50 %	26 (10,7)	29 (12,5)	55 (11,6)
Baseline – Woche 24	70 %–100 %	204 (84,3)	196 (84,5)	400 (84,4)
	50 %– < 70 %	20 (8,3)	16 (6,9)	36 (7,6)
	< 50 %	18 (7,4)	20 (8,6)	38 (8,0)
Anteil der Tage ohne Symptome am Tag – Dokumentationsrate in standardisierten Tagen¹, n (%)				
Baseline	70 %–100 %	214 (88,4)	208 (89,7)	422 (89,0)
	50 %– < 70 %	22 (9,1)	15 (6,5)	37 (7,8)
	< 50 %	6 (2,5)	9 (3,9)	15 (3,2)
Baseline – Woche 8	70 %–100 %	207 (85,5)	200 (86,2)	407 (85,9)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	18 (7,8)	42 (8,9)
	< 50 %	11 (4,5)	14 (6,0)	25 (5,3)
Woche 9 – 16	70 %–100 %	202 (83,5)	195 (84,1)	397 (83,8)
	50 %– < 70 %	21 (8,7)	16 (6,9)	37 (7,8)
	< 50 %	19 (7,9)	21 (9,1)	40 (8,4)
Woche 17 – 24	70 %–100 %	197 (81,4)	173 (74,6)	370 (78,1)
	50 %– < 70 %	18 (7,4)	28 (12,1)	46 (9,7)
	< 50 %	27 (11,2)	31 (13,4)	58 (12,2)
Baseline – Woche 24	70 %–100 %	201 (83,1)	191 (82,3)	392 (82,7)

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

		Behandlungsgruppen		
Dokumentationsrate (FAS)		IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Gesamt N=474
	50 %– < 70 %	23 (9,5)	20 (8,6)	43 (9,1)
	< 50 %	18 (7,4)	21 (9,1)	39 (8,2)
Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen – Dokumentationsrate in standardisierten Tagen ¹ , n (%)				
Baseline	70 %–100 %	217 (89,7)	205 (88,4)	422 (89,0)
	50 %– < 70 %	18 (7,4)	19 (8,2)	37 (7,8)
	< 50 %	7 (2,9)	8 (3,4)	15 (3,2)
Baseline – Woche 8	70 %–100 %	210 (86,8)	207 (89,2)	417 (88,0)
	50 %– < 70 %	19 (7,9)	12 (5,2)	31 (6,5)
	< 50 %	13 (5,4)	13 (5,6)	26 (5,5)
Woche 9 – 16	70 %–100 %	198 (81,8)	200 (86,2)	398 (84,0)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	14 (6,0)	38 (8,0)
	< 50 %	20 (8,3)	18 (7,8)	38 (8,0)
Woche 17 – 24	70 %–100 %	192 (79,3)	192 (82,8)	384 (81,0)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	11 (4,7)	35 (7,4)
	< 50 %	26 (10,7)	29 (12,5)	55 (11,6)
Baseline – Woche 24	70 %–100 %	204 (84,3)	196 (84,5)	400 (84,4)
	50 %– < 70 %	20 (8,3)	16 (6,9)	36 (7,6)
	< 50 %	18 (7,4)	20 (8,6)	38 (8,0)
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome – Dokumentationsrate in standardisierten Tagen ¹ , n (%)				
Baseline	70 %–100 %	196 (81,0)	184 (79,3)	380 (80,2)
	50 %– < 70 %	27 (11,2)	26 (11,2)	53 (11,2)
	< 50 %	19 (7,9)	22 (9,5)	41 (8,6)
Baseline – Woche 8	70 %–100 %	180 (74,4)	179 (77,2)	359 (75,7)
	50 %– < 70 %	35 (14,5)	29 (12,5)	64 (13,5)
	< 50 %	27 (11,2)	24 (10,3)	51 (10,8)
Woche 9 – 16	70 %–100 %	170 (70,2)	169 (72,8)	339 (71,5)
	50 %– < 70 %	28 (11,6)	32 (13,8)	60 (12,7)
	< 50 %	44 (18,2)	31 (13,4)	75 (15,8)
Woche 17 – 24	70 %–100 %	159 (65,7)	151 (65,1)	310 (65,4)
	50 %– < 70 %	35 (14,5)	35 (15,1)	70 (14,8)
	< 50 %	48 (19,8)	46 (19,8)	94 (19,8)

Dokumentationsrate (FAS)	Behandlungsgruppen		Gesamt N=474	
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232		
Baseline – Woche 24	70 %–100 %	163 (67,4)	165 (71,1)	328 (69,2)
	50 %– < 70 %	44 (18,2)	35 (15,1)	79 (16,7)
	< 50 %	35 (14,5)	32 (13,8)	67 (14,1)

¹⁾ Die Dokumentationsrate wird berechnet als Anzahl der dokumentierten Tage geteilt durch die Anzahl der Tage des gesamten Zeitraums.

FAS: *Full Analysis Set*, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Asthmasymptome anhand des eDiary“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Asthmasymptome (Veränderung gegenüber Baseline)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Asthmasymptome (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

eDiary - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Mittelwertdifferenz ¹ [95 % KI] p-Wert
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	
Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen			
N'	231	219	
Baseline-Mittelwert (SD)	35,69 (38,513)	42,44 (39,005)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	10,27 (2,681)	7,64 (2,702)	2,63 [-2,599; 7,851] 0,324
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	17,59 (2,924)	13,04 (2,961)	4,55 [-1,628; 10,724] 0,149
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	20,19 (3,021)	15,29 (3,067)	4,90 [-1,645; 11,442] 0,142

	Behandlungsgruppen		Vergleich
eDiary - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
Anteil der Tage ohne Symptome am Tag			
N'	233	218	
Baseline-Mittelwert (SD)	16,63 (29,089)	18,30 (31,729)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	10,09 (2,529)	7,81 (2,576)	2,28 [-2,531; 7,095] 0,352
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	18,65 (2,862)	14,35 (2,924)	4,31 [-1,809; 10,421] 0,167
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	20,55 (2,985)	17,76 (3,053)	2,79 [-3,781; 9,354] 0,405
Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen			
N'	231	219	
Baseline-Mittelwert (SD)	57,17 (40,241)	66,94 (37,560)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	10,53 (2,294)	8,77 (2,307)	1,75 [-2,750; 6,258] 0,445
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	14,40 (2,463)	13,90 (2,488)	0,49 [-4,672; 5,660] 0,851
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	15,21 (2,523)	16,64 (2,556)	-1,43 [-6,824; 3,972] 0,604

	Behandlungsgruppen		Vergleich
eDiary - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome			
N'	219	202	
Baseline-Mittelwert (SD)	14,01 (27,368)	17,34 (31,958)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	10,04 (2,474)	5,98 (2,524)	4,06 [-0,765; 8,876] 0,099
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	19,07 (2,848)	13,15 (2,921)	5,92 [-0,334; 12,180] 0,063
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	21,59 (2,994)	15,82 (3,077)	5,78 [-1,005; 12,561] 0,095
¹) Modell: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Region + Visite + Baseline-Wert + Baseline-Visite-Interaktion + Behandlung-Visite-Interaktion, <i>within-patient correlation</i> : unstrukturierte Kovarianz-Matrix *: p < 0,05 FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg			

Für die Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline der Asthmasymptome anhand des *eDiary* bestehen keine konstanten signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) über den gesamten Studienverlauf oder zu Woche 24 für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO (siehe Tabelle 4-44).

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-12) zeigen die Ergebnisse der Auswertungen der Asthmasymptome anhand des *eDiary* im Studienverlauf.

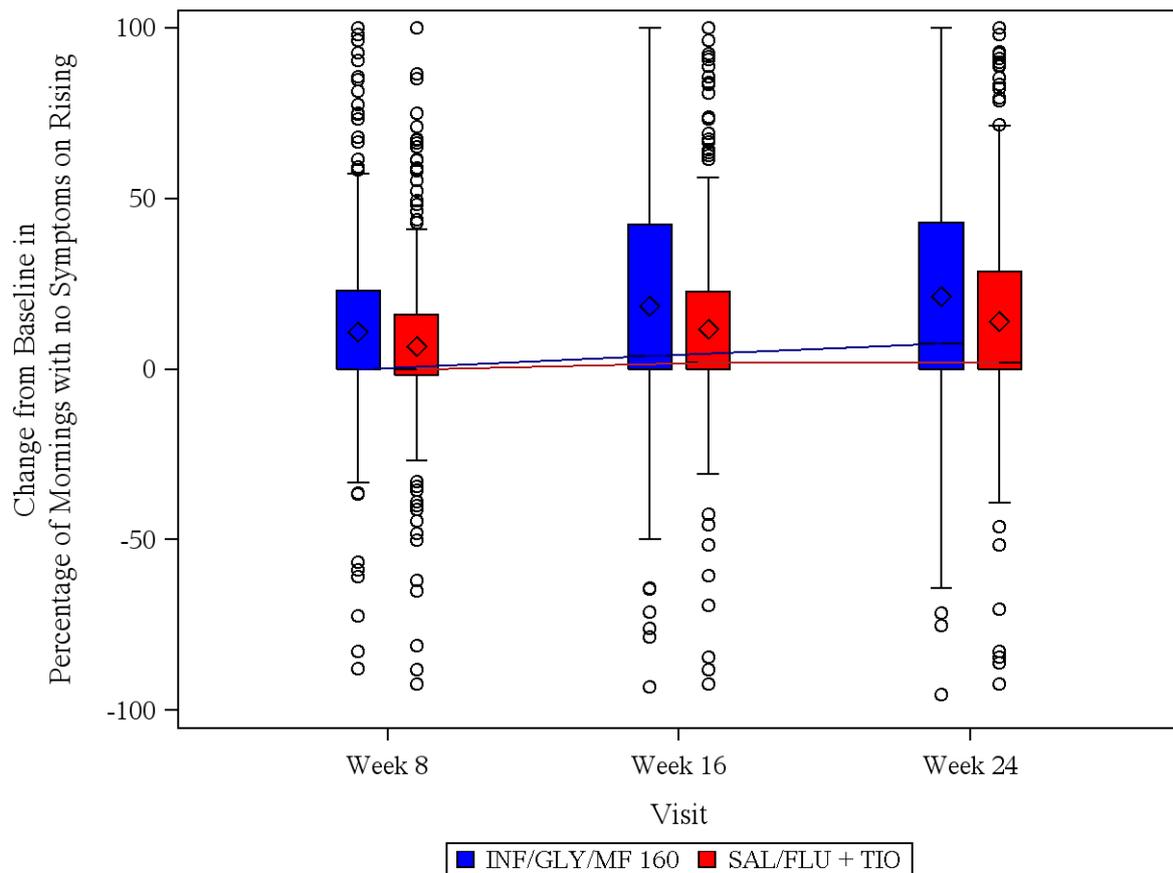


Abbildung 4-9: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

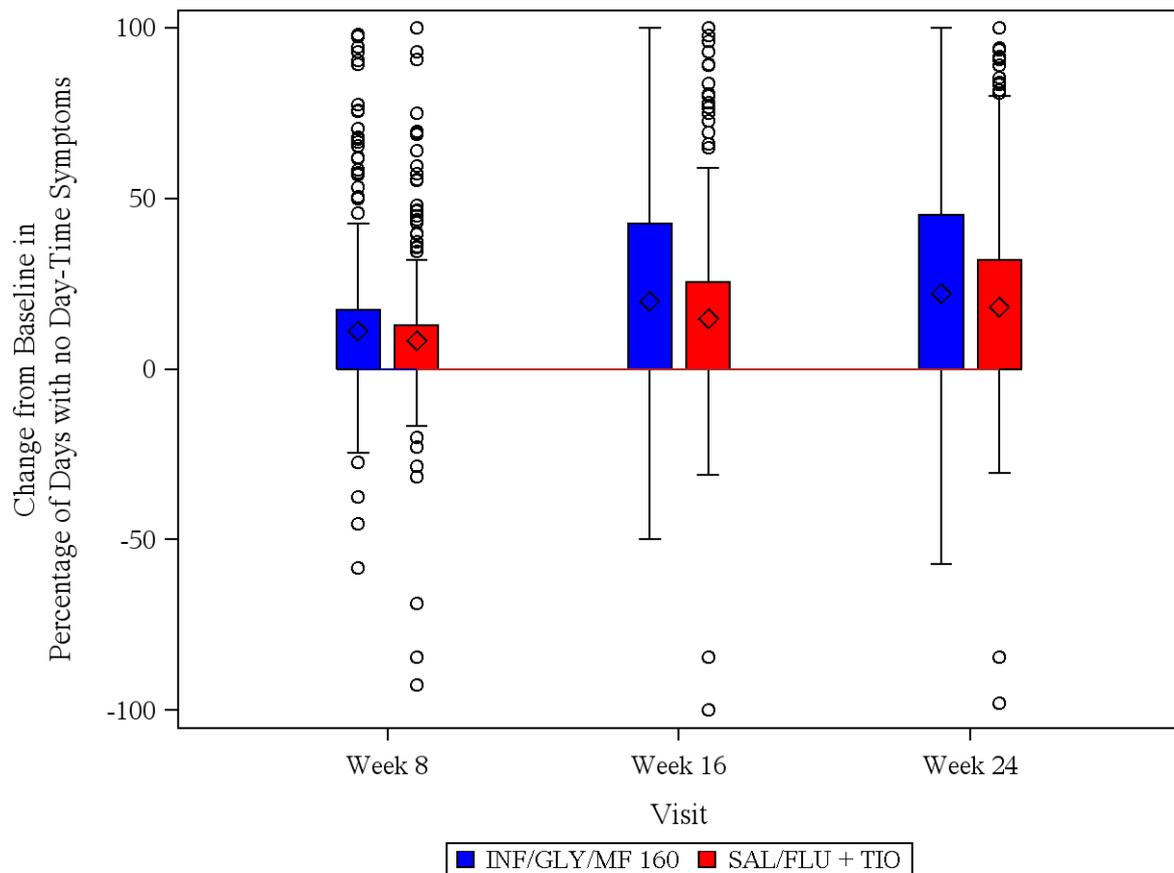


Abbildung 4-10: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Tage ohne Symptome am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

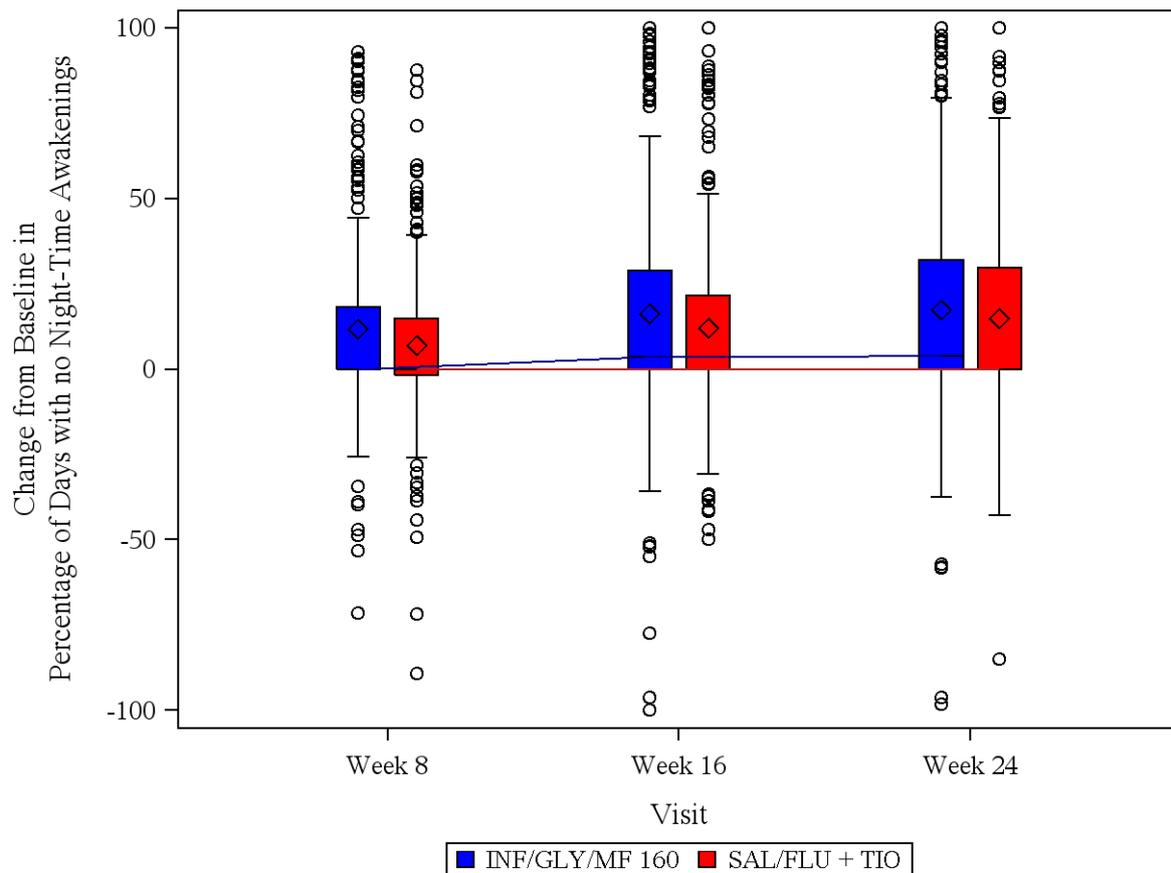


Abbildung 4-11: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

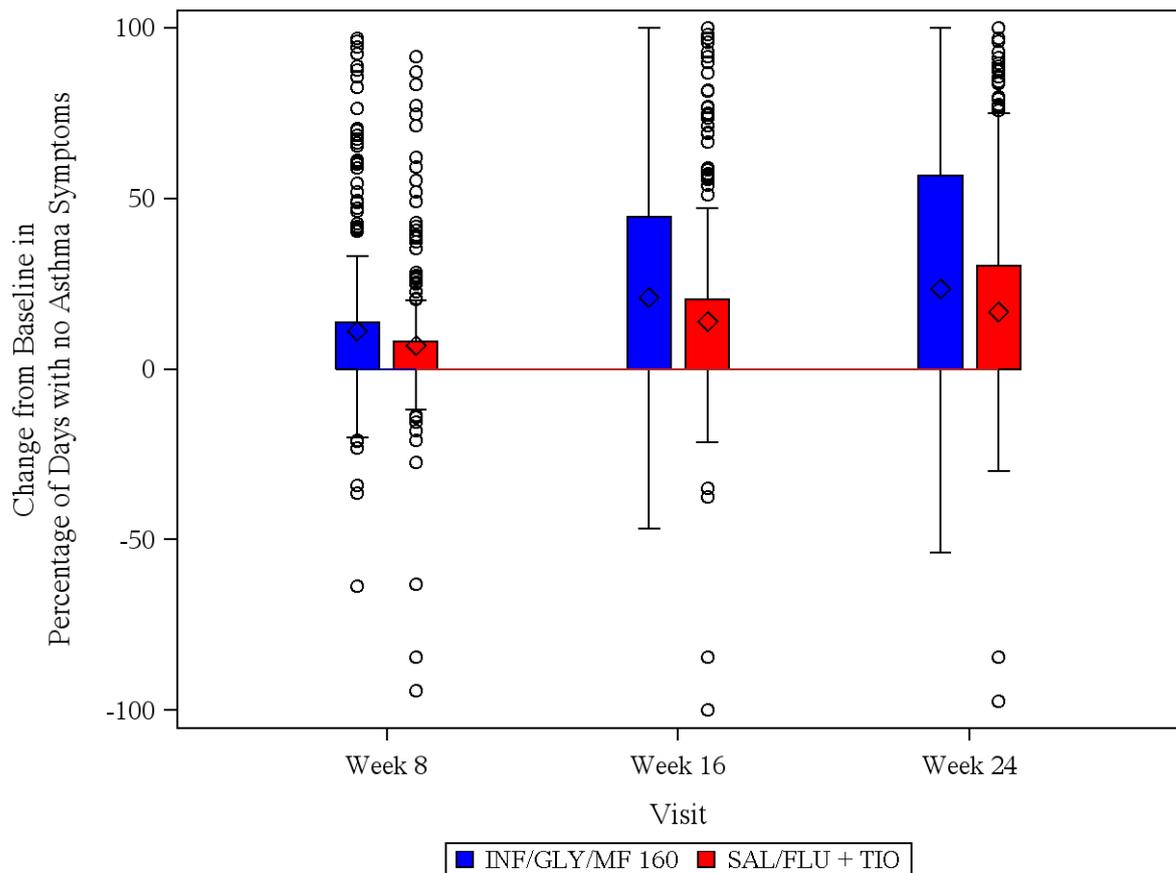


Abbildung 4-12: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Asthmasymptome: Anteil der Tage ohne Asthmasymptome (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

4.3.1.3.1.3.3.2 Asthmasymptome (Anhebungsregel)

Tabelle 4-45: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Asthmasymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vorthherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
Asthmasymptome: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24												
Mittelwertdifferenz: Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen	0,142	ja	0,109	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Anteil der Tage ohne Symptome am Tag	0,405	ja	0,125	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen	0,604	ja	0,706	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	0,095	ja	0,040 *	ja	3,59	5,78	ja	0,491	ja	0,095 #	ja	ja

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

	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$	Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$	Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?	Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$	Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$	Abschluss- bewertung
Anhebungsregel	p-Wert Erfüllt?	p-Wert ¹ Erfüllt?	Vortherapie	p-Wert ² Erfüllt?	p-Wert Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
			mittel- dosierte ICS/ LABA ¹			
<p>In der Analyse wird die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 berücksichtigt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.</p> <p>²) Für die Interaktions-p-Werte zur Vortherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.</p> <p>FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg</p>						

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt „Anteil der Tage ohne Asthmasymptome“ vor (siehe Tabelle 4-45).

Für den Endpunkt „Anteil der Tage ohne Asthmasymptome“ besteht zum Signifikanzniveau von 15 % ein signifikanter Vorteil von IND/GLY/MF 160 im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Die Mittelwertdifferenz [95 %-KI] für den Vergleich von IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO liegt bei 5,78 [-1,005; 12,561] ($p = 0,095$).

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.3.4 Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary*

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 „Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary*“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u></p> <p>Das <i>eDiary</i> umfasste sieben Fragen zu Asthmasymptomen (zwei Fragen morgens, fünf Fragen abends) und zwei Fragen zu dem Gebrauch von Bedarfsmedikation (jeweils eine Frage morgens und abends). Die Patienten füllten das <i>eDiary</i> zweimal täglich aus – jeweils zur selben Zeit am Morgen und etwa 12 Stunden später am Abend.</p> <p>Zur Bedarfsmedikation wurde der Patient jeweils morgens und abends nach der Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in den vergangenen 12 Stunden gefragt (insgesamt zwei Fragen). Folgende zusammenfassende Auswertungen wurden auf Basis der Antworten der Patienten erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht • Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag • Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation <p>Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen – neben den Dokumentationsraten des <i>eDiary</i> – zur Bedarfsmedikation für das FAS dargestellt:</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der zusammengefassten Auswertungen über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline einschließlich grafischer Darstellung im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> - Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht - Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag - Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)</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 „Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

¹) Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten.
ITT: *Intention-to-Treat*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Beim Endpunkt zum Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Dokumentationsrate lag für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei > 70 % der Patienten zwischen 70 % und 100 % (siehe Tabelle 4-48). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotential auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Zusammengefasst betrachtet, können die Ergebnisse des Endpunktes trotz des als hoch eingestuften Verzerrungspotenzials zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 4-48: Dokumentationsrate für den Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary*

		Behandlungsgruppen		
Dokumentationsrate (FAS)		IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=323	Gesamt N=474
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht – Dokumentationsrate in standardisierten Tagen¹, n (%)				
Baseline	70 %–100 %	217 (89,7)	205 (88,4)	422 (89,0)
	50 %– < 70 %	18 (7,4)	19 (8,2)	37 (7,8)
	< 50 %	7 (2,9)	8 (3,4)	15 (3,2)
Baseline – Woche 8	70 %–100 %	210 (86,8)	207 (89,2)	417 (88,0)
	50 %– < 70 %	19 (7,9)	12 (5,2)	31 (6,5)
	< 50 %	13 (5,4)	13 (5,6)	26 (5,5)
Woche 9 – 16	70 %–100 %	198 (81,8)	200 (86,2)	398 (84,0)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	14 (6,0)	38 (8,0)
	< 50 %	20 (8,3)	18 (7,8)	38 (8,0)
Woche 17 – 24	70 %–100 %	192 (79,3)	192 (82,8)	384 (81,0)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	11 (4,7)	35 (7,4)
	< 50 %	26 (10,7)	29 (12,5)	55 (11,6)
Baseline – Woche 24	70 %–100 %	204 (84,3)	196 (84,5)	400 (84,4)
	50 %– < 70 %	20 (8,3)	16 (6,9)	36 (7,6)
	< 50 %	18 (7,4)	20 (8,6)	38 (8,0)
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag – Dokumentationsrate in standardisierten Tagen¹, n (%)				
Baseline	70 %–100 %	214 (88,4)	208 (89,7)	422 (89,0)
	50 %– < 70 %	22 (9,1)	15 (6,5)	37 (7,8)
	< 50 %	6 (2,5)	9 (3,9)	15 (3,2)
Baseline – Woche 8	70 %–100 %	207 (85,5)	200 (86,2)	407 (85,9)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	18 (7,8)	42 (8,9)
	< 50 %	11 (4,5)	14 (6,0)	25 (5,3)
Woche 9 – 16	70 %–100 %	202 (83,5)	195 (84,1)	397 (83,8)
	50 %– < 70 %	21 (8,7)	16 (6,9)	37 (7,8)
	< 50 %	19 (7,9)	21 (9,1)	40 (8,4)
Woche 17 – 24	70 %–100 %	197 (81,4)	173 (74,6)	370 (78,1)
	50 %– < 70 %	18 (7,4)	28 (12,1)	46 (9,7)
	< 50 %	27 (11,2)	31 (13,4)	58 (12,2)

		Behandlungsgruppen		
Dokumentationsrate (FAS)		IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=323	Gesamt N=474
Baseline – Woche 24	70 %–100 %	201 (83,1)	191 (82,3)	392 (82,7)
	50 %– < 70 %	23 (9,5)	20 (8,6)	43 (9,1)
	< 50 %	18 (7,4)	21 (9,1)	39 (8,2)
Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation – Dokumentationsrate in standardisierten Tagen¹, n (%)				
Baseline	70 %–100 %	213 (88,0)	203 (87,5)	416 (87,8)
	50 %– < 70 %	20 (8,3)	15 (6,5)	35 (7,4)
	< 50 %	9 (3,7)	14 (6,0)	23 (4,9)
Baseline – Woche 8	70 %–100 %	201 (83,1)	190 (81,9)	391 (82,5)
	50 %– < 70 %	23 (9,5)	27 (11,6)	50 (10,5)
	< 50 %	18 (7,4)	15 (6,5)	33 (7,0)
Woche 9 – 16	70 %–100 %	185 (76,4)	185 (79,7)	370 (78,1)
	50 %– < 70 %	24 (9,9)	20 (8,6)	44 (9,3)
	< 50 %	33 (13,6)	27 (11,6)	60 (12,7)
Woche 17 – 24	70 %–100 %	175 (72,3)	171 (73,7)	346 (73,0)
	50 %– < 70 %	26 (10,7)	25 (10,8)	51 (10,8)
	< 50 %	41 (16,9)	36 (15,5)	77 (16,2)
Baseline – Woche 24	70 %–100 %	182 (75,2)	182 (78,4)	364 (76,8)
	50 %– < 70 %	34 (14,0)	25 (10,8)	59 (12,4)
	< 50 %	26 (10,7)	25 (10,8)	51 (10,8)
¹) Die Dokumentationsrate wird berechnet als Anzahl der dokumentierten Tage geteilt durch die Anzahl der Tage des gesamten Zeitraums. FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gebrauch von Bedarfsmedikation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.4.1 Gebrauch von Bedarfsmedikation (Veränderung gegenüber Baseline)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gebrauch von Bedarfsmedikation (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>eDiary</i> - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz ¹ [95 % KI] p-Wert
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht			
N ^a	231	219	
Baseline-Mittelwert (SD)	0,80 (1,064)	0,62 (0,838)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,23 (0,052)	-0,20 (0,052)	-0,03 [-0,129; 0,076] 0,612
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,29 (0,055)	-0,32 (0,055)	0,03 [-0,080; 0,146] 0,567
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,34 (0,056)	-0,32 (0,057)	-0,02 [-0,137; 0,099] 0,752
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag			
N ^a	233	218	
Baseline-Mittelwert (SD)	1,20 (1,366)	1,06 (1,147)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,29 (0,070)	-0,32 (0,071)	0,03 [-0,104; 0,164] 0,662
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,44 (0,074)	-0,44 (0,076)	0,01 [-0,145; 0,158] 0,930
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,49 (0,076)	-0,49 (0,077)	0,01 [-0,151; 0,164] 0,935

	Behandlungsgruppen		Vergleich
eDiary - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation			
N'	228	211	
Baseline-Mittelwert (SD)	38,91 (39,462)	40,49 (41,094)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	9,37 (2,663)	12,94 (2,713)	-3,58 [-8,788; 1,637] 0,178
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	17,10 (2,902)	19,03 (2,973)	-1,93 [-8,085; 4,222] 0,538
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	20,33 (2,958)	21,06 (3,031)	-0,73 [-7,092; 5,623] 0,821
¹) Modell: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Region + Baseline-Wert + Baseline-Visite-Interaktion + Behandlung-Visite-Interaktion, <i>within-patient correlation</i> : unstrukturierte Kovarianz-Matrix *: p < 0,05 FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, HR: <i>Hazard Ratio</i> , IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg			

Weder zu Woche 24 noch zu früheren Erhebungszeitpunkten bestehen signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) zwischen IND/GLY/MF und der Kontrollgruppe mit SAL/FLU + TIO in der mittleren Veränderung des Endpunktes zur Anwendung von Bedarfsmedikation (siehe Tabelle 4-49).

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-15) zeigen die Ergebnisse der Auswertungen der Bedarfsbehandlung anhand des eDiary im Studienverlauf.

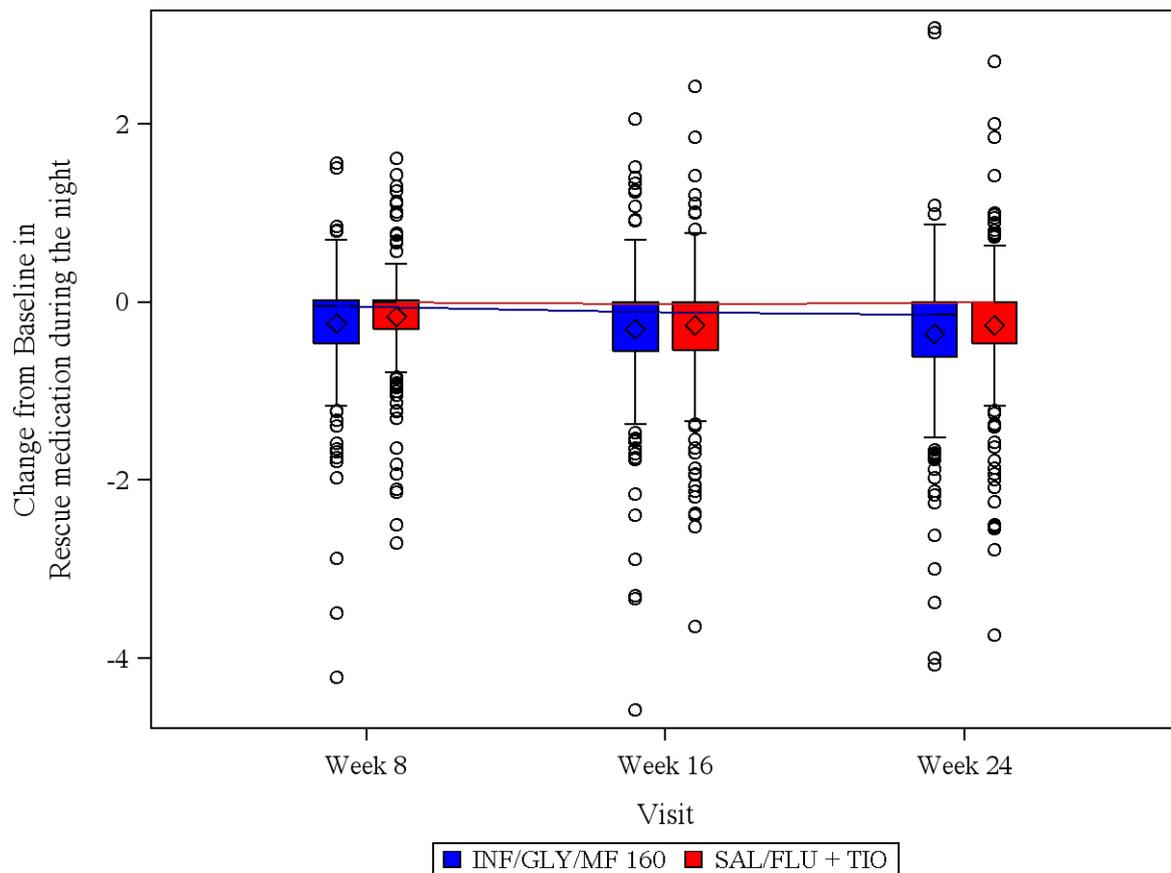


Abbildung 4-13: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

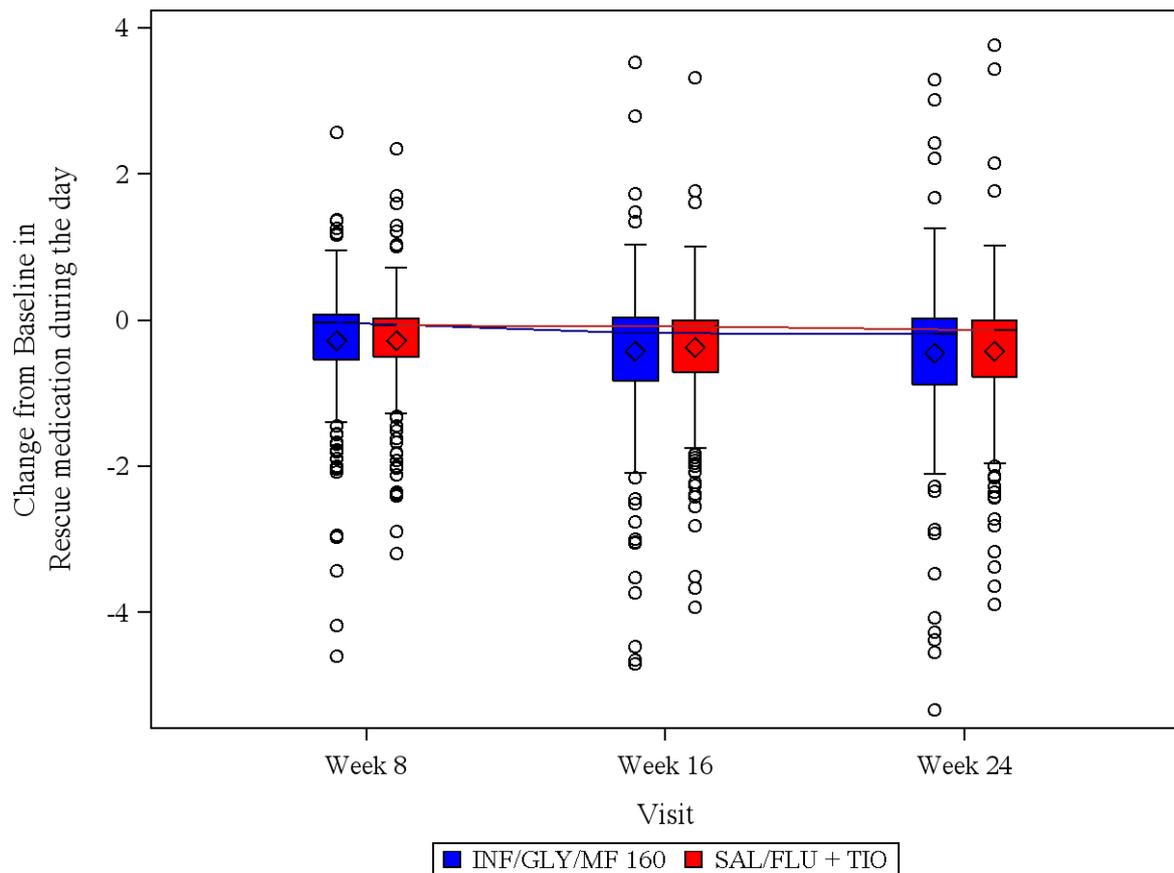


Abbildung 4-14: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

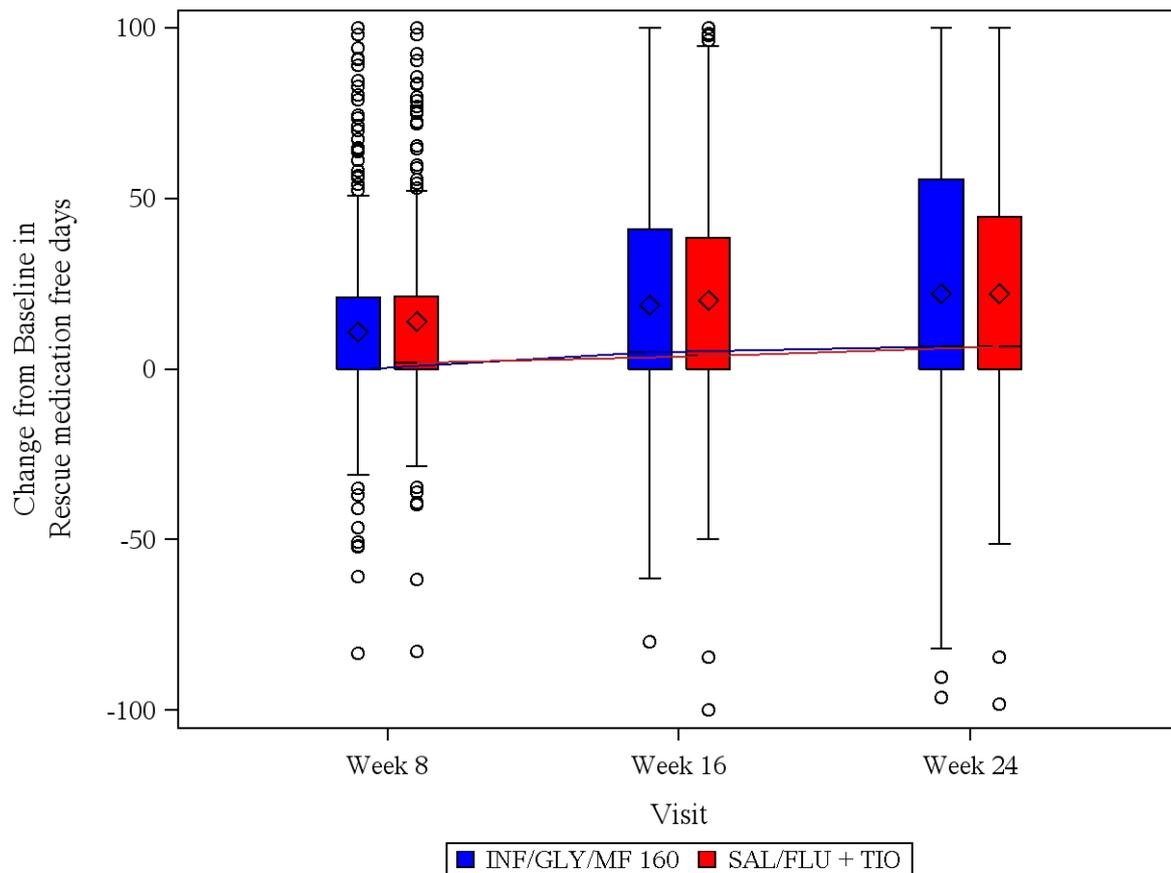


Abbildung 4-15: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

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

4.3.1.3.1.3.4.2 Gebrauch von Bedarfsmedikation (Anhebungsregel)

Tabelle 4-50: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Gebrauch von Bedarfsmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vorthherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
Bedarfsmedikation: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24												
Mittelwertdifferenz: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht	0,752	ja	0,124	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag	0,935	ja	0,249	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation	0,821	ja	0,558	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$	Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$	Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?	Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$	Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$	Abschluss- bewertung
Anhebungsregel	p-Wert Erfüllt?	p-Wert ¹ Erfüllt?	Vortherapie	p-Wert ² Erfüllt?	p-Wert Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
			mittel- dosierte ICS/ LABA ¹			
<p>In der Analyse wird die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 berücksichtigt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.</p> <p>²) Für die Interaktions-p-Werte zur Vortherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.</p> <p>FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg</p>						

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Endpunkte „Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht“, „Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag“ und „Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation“ nicht vor (siehe Tabelle 4-50).

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.3.5 Lungenfunktion anhand der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1)

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Lungenfunktion anhand der FEV1“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u></p> <p>Die Erfassung der FEV1 erfolgte nach standardisierten spirometrischen Verfahren. Der FEV1 zum Talspiegel wird vor der Verabreichung der nächsten Dosis IND/GLY/MF bzw. SAL/FLU + TIO gemessen. Die FEV1 zum Talspiegel ist der Mittelwerte der beiden FEV1-Werte, die -45 min und -15 min vor der nächsten Dosis gemessen wurden.</p> <p>Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen für das FAS dargestellt:</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung der FEV1 über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline
<p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)</p>	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lungenfunktion anhand der FEV1“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹⁾	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>¹⁾ Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des <i>Full Analysis Set</i> (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ITT: <i>Intention-to-Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunktes „Lungenfunktion anhand der FEV1“ erfolgt für die Studie ARGON auf Basis der ITT-Population (Analysepopulation: FAS). Zwar handelt es sich bei der ARGON-Studie um eine nur teilweise verblindete Studie; da die FEV1 jedoch anhand objektiver, spirometrischer Methoden bestimmt wurde, wird auch für die ARGON-Studie nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Es gibt für beide Studien keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist demnach als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenfunktion anhand der FEV1“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.5.1 Lungenfunktion anhand der FEV1 (Veränderung gegenüber Baseline)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für FEV1 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Endpunkt – Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz ¹ [95 % KI] p-Wert
FEV1 zum Talspiegel (in Litern)			
N'	219	208	
Baseline-Mittelwert (SD)	1,80 (0,671)	1,84 (0,657)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,24 (0,034)	0,20 (0,035)	0,04 [-0,031; 0,107] 0,279
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,25 (0,035)	0,21 (0,035)	0,04 [-0,025; 0,114] 0,207
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,25 (0,035)	0,19 (0,036)	0,06 [-0,011; 0,133] 0,097

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Endpunkt – Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
<p>¹) Modell: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Region + Baseline-Wert + Baseline-Visite-Interaktion + Behandlung-Visite-Interaktion, <i>within-patient correlation</i>: unstrukturierte Kovarianz-Matrix</p> <p>*: $p < 0,05$</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, FEV1: Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>), IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N¹: Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg</p>			

Zu Woche 24 bestehen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) in der mittleren Veränderung der FEV1 zwischen IND/GLY/MF und der Kontrollgruppe mit SAL/FLU + TIO (siehe Tabelle 4-53).

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

4.3.1.3.1.3.5.2 Lungenfunktion anhand der FEV1 (Anhebungsregel)

Tabelle 4-54: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Lungenfunktion anhand der FEV1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vorthherapie			p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
FEV1 zum Talspiegel: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24												
Mittelwertdifferenz: FEV1	0,097	ja	0,001 *	ja	0,11	0,06	ja	0,414	ja	0,097 #	ja	ja
<p>In der Analyse wird die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 berücksichtigt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.</p> <p>²) Für die Interaktions-p-Werte zur Vorthherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.</p> <p>FEV1: Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>), FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die FEV1 vor (siehe Tabelle 4-54).

Für die Auswertung der Veränderung der Lungenfunktion anhand der FEV1 gegenüber Baseline bestehen nach Anwendung der Anhebungsregel signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau 15 %) zu Woche 24 zugunsten von IND/GLY/MF. Der signifikante Unterschied besteht für die Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von IND/GLY/MF 160 im Vergleich zu SAL/FLU + TIO und liegt bei 0,06 [-0,011; 0,133] Litern ($p = 0,097$).

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.4 Lebensqualität

4.3.1.3.1.4.1 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „AQLQ-S“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u></p> <p>Der AQLQ-S-Fragebogen besteht aus 32 Fragen und bildet folgende vier Domänen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkungen der Aktivität (11 Items) • Symptome (12 Items) • Emotionale Verfassung (5 Items) • Umwelteinflüsse (4 Items) <p>Die Beantwortung der Fragen des AQLQ-S erfolgt durch den Patienten selbst auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr starke Beeinträchtigung bis 7 = keine Beeinträchtigung). Der jeweilige Domänenscore ist der Mittelwert der Items in der entsprechenden Domäne. Der AQLQ-Gesamtscore (Skala 1–7) berechnet sich als Mittelwert aller 32 Antworten. Entsprechend der genannten Einteilung spiegelt eine Erhöhung des Punktwertes eine Verbesserung bzw. eine Verminderung des Punktwertes eine Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten wider [31]. Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden darüber hinaus die Rücklaufquoten für den gesamten in die Analyse eingehenden Zeitraum innerhalb der Behandlungsgruppen erhoben.</p> <p>Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen – neben den Rücklaufquoten des Fragebogens – für das FAS dargestellt:</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des AQLQ-S-Gesamtwertes über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline einschließlich grafischer Darstellung im Studienverlauf • Mittlere Veränderung der einzelnen Domänen des AQLQ-S über die 24-wöchige Behandlungszeit gegenüber Baseline einschließlich grafischer Darstellung im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> - Einschränkungen der Aktivität - Symptome - Emotionale Verfassung - Umwelteinflüsse • Responderanalyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des AQLQ-S-Gesamtscores (MID = 0,5 Punkte) von Baseline bis Woche 24¹
<p>¹) Präspezifizierte Analyse laut Studienprotokoll und SAP</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ICS: <i>Inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)</i>, LABA: <i>Langwirksame Beta-2-Agonisten (long-acting beta-2 agonists)</i>, AQLQ-S: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, MID: <i>Minimal Important Difference</i></p>	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „AQLQ-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
¹) Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des <i>Full Analysis Set</i> (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten. FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt zur Lebensqualität anhand des AQLQ-S handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Rücklaufquoten lagen für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei > 90 % (siehe Tabelle 4-57). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotential auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Zusammengefasst betrachtet, können die Ergebnisse des Endpunktes trotz des als hoch eingestuften Verzerrungspotenzials zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den AQLQ-S

	Behandlungsgruppen		
Patientenberichteter Endpunkt – Rücklaufquote (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Gesamt N=474
Rücklaufquote¹, n (%)			
Rücklauf: Baseline	240 (99,2)	224 (96,6)	464 (97,9)
Rücklauf: Woche 16	224 (92,6)	213 (91,8)	437 (92,2)
Rücklauf: Woche 24	233 (96,3)	220 (94,8)	453 (95,6)
¹) Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten ohne fehlende Daten für den Gesamtscore bezogen auf die gesamte Analysepopulation zu einer bestimmten Visite. FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg			

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „AQLQ-S“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1.1 AQLQ-S (Veränderung gegenüber Baseline)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für AQLQ-S (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
Gesamtscore			
N'	231	215	
Baseline-Mittelwert (SD)	4,69 (0,855)	4,71 (0,881)	
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,71 (0,077)	0,61 (0,079)	0,10 [-0,053; 0,247] 0,204
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,74 (0,078)	0,74 (0,080)	0,00 [-0,150; 0,158] 0,957

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz ¹ [95 % KI] p-Wert
Symptomscore			
N'	231	215	
Baseline-Mittelwert (SD)	4,70 (0,861)	4,79 (0,837)	
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,77 (0,082)	0,63 (0,084)	0,14 [-0,017; 0,302] 0,079
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,76 (0,083)	0,80 (0,085)	-0,05 [-0,211; 0,119] 0,584
Score zur Einschränkung der Aktivität			
N'	231	215	
Baseline-Mittelwert (SD)	4,60 (0,900)	4,61 (0,918)	
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,72 (0,081)	0,65 (0,083)	0,07 [-0,089; 0,226] 0,395
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,75 (0,081)	0,78 (0,083)	-0,04 [-0,197; 0,124] 0,659
Score zur emotionalen Verfassung			
N'	231	215	
Baseline-Mittelwert (SD)	5,02 (1,169)	4,92 (1,308)	
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,67 (0,100)	0,57 (0,103)	0,10 [-0,095; 0,293] 0,317
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,74 (0,102)	0,61 (0,105)	0,12 [-0,080; 0,327] 0,233

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
Score zu Umwelteinflüssen			
N'	231	215	
Baseline-Mittelwert (SD)	4,46 (1,276)	4,52 (1,359)	
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,52 (0,113)	0,51 (0,115)	0,01 [-0,210; 0,231] 0,927
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	0,66 (0,113)	0,57 (0,116)	0,09 [-0,133; 0,315] 0,426
¹) Modell: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Region + Baseline-Wert + Baseline-Visite-Interaktion + Behandlung-Visite-Interaktion, <i>within-patient correlation</i> : unstrukturierte Kovarianz-Matrix *: p < 0,05 FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg			

Zu Woche 24 bestehen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) in der mittleren Veränderung des AQLQ-Gesamtscores zwischen IND/GLY/MF und der Kontrollgruppe unter Therapie mit SAL/FLU + TIO; so beträgt die Mittelwertdifferenz [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO 0,00 [-0,150; 0,158] Punkte (p = 0,957) (siehe Tabelle 4-58). Darüber hinaus bestehen zu Woche 24 auch keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) in den mittleren Veränderungen der Domänen des AQLQ zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-20) zeigen die Ergebnisse des AQLQ-S sowie der einzelnen Domänen im Studienverlauf.

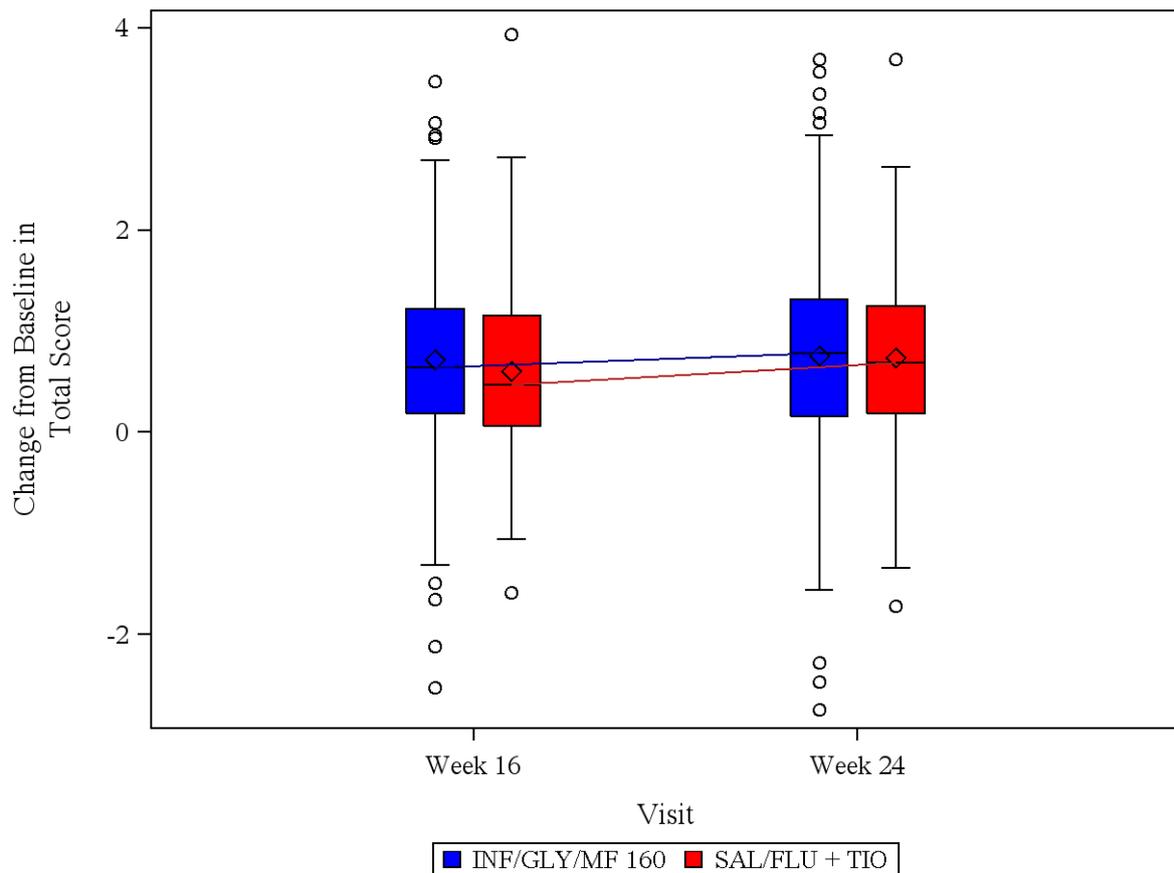


Abbildung 4-16: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Gesamtscore (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

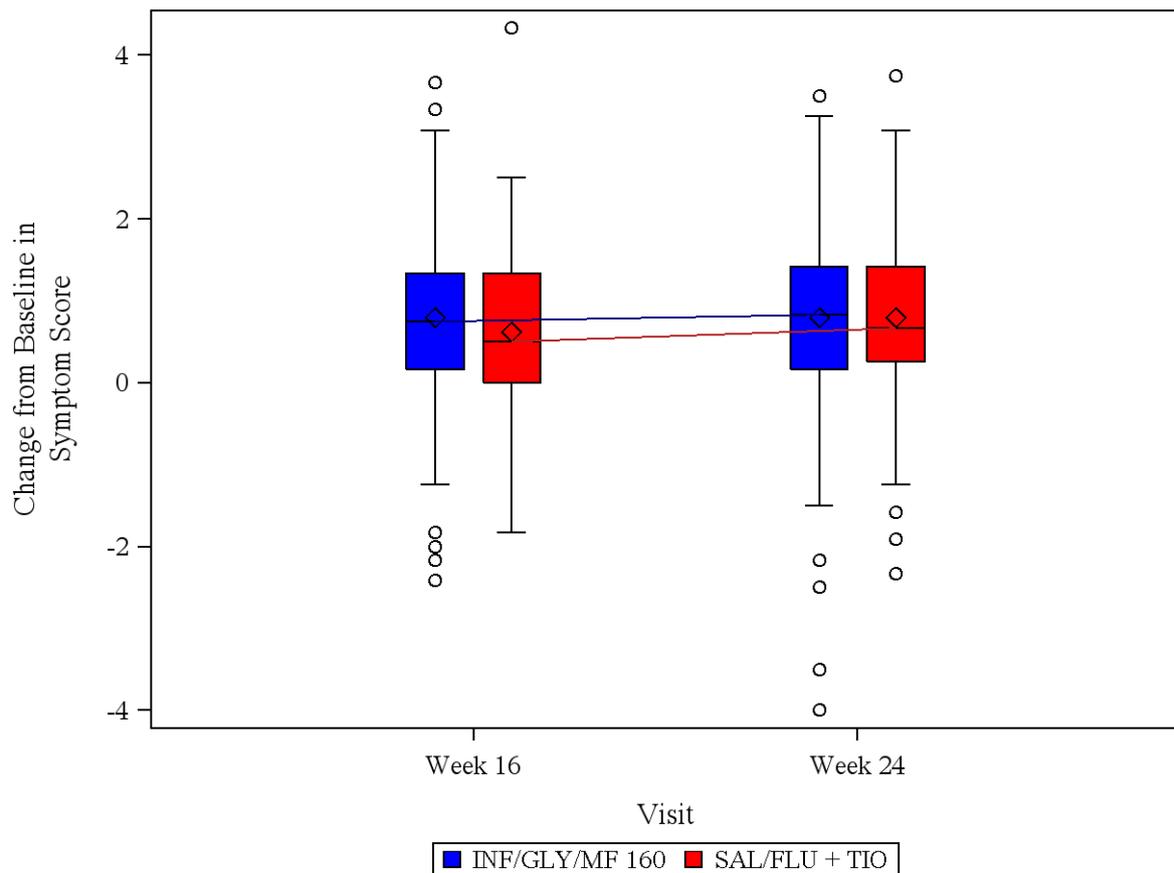


Abbildung 4-17: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Symptomscore (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

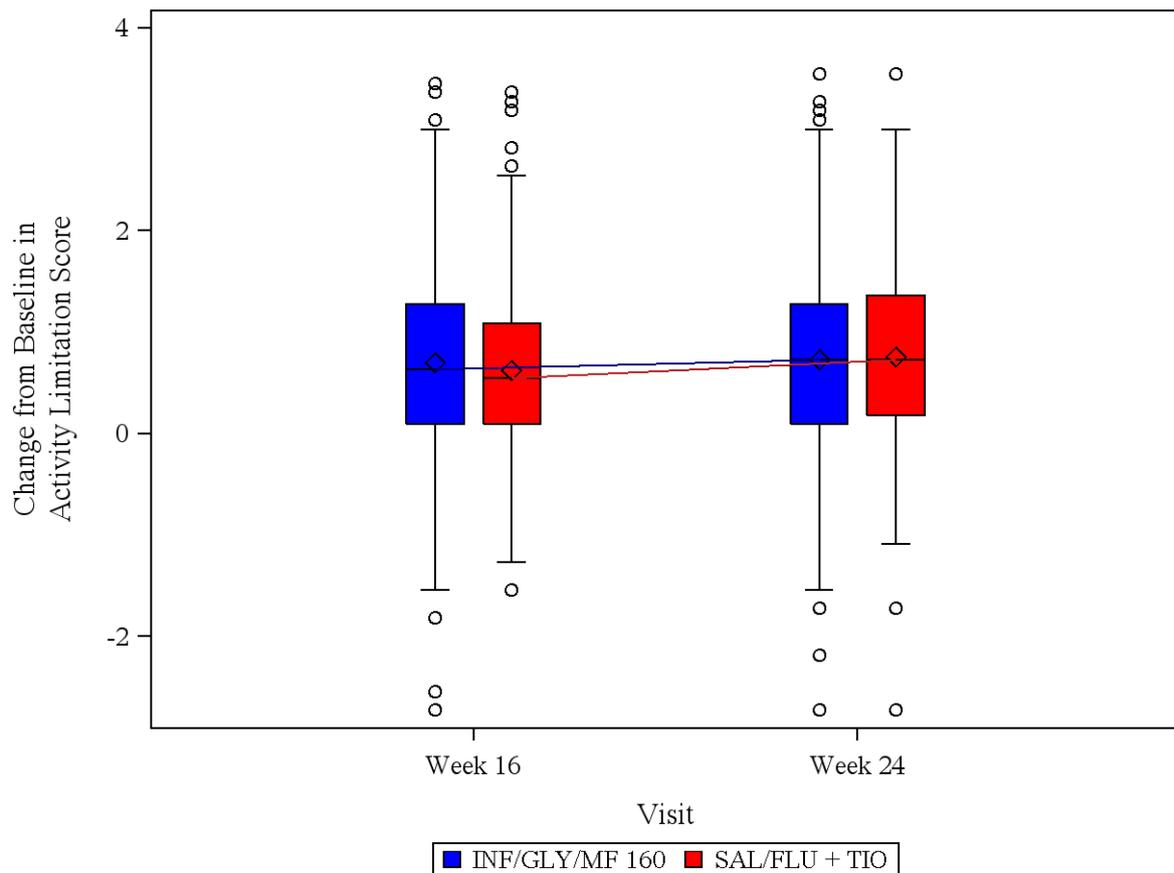


Abbildung 4-18: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Score zur Einschränkung der Aktivität (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

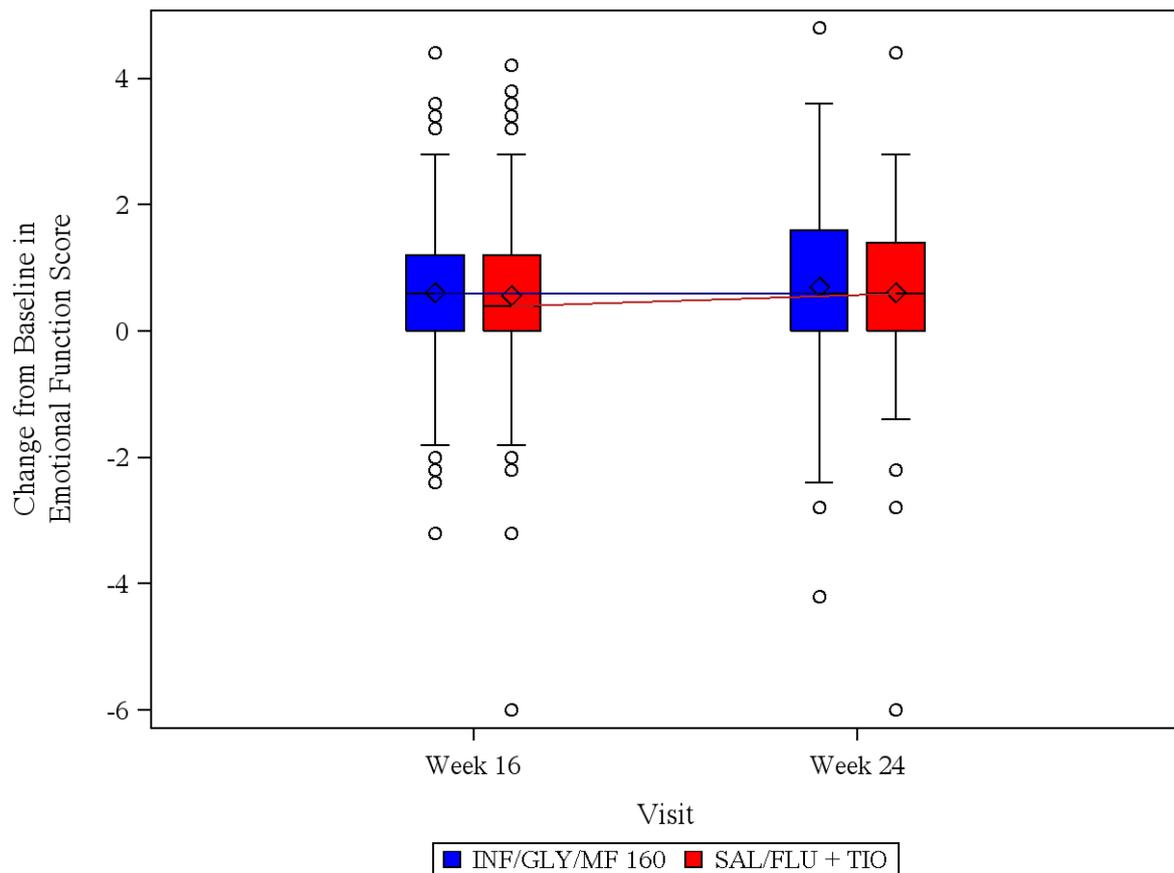


Abbildung 4-19: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Score zur emotionalen Verfassung (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

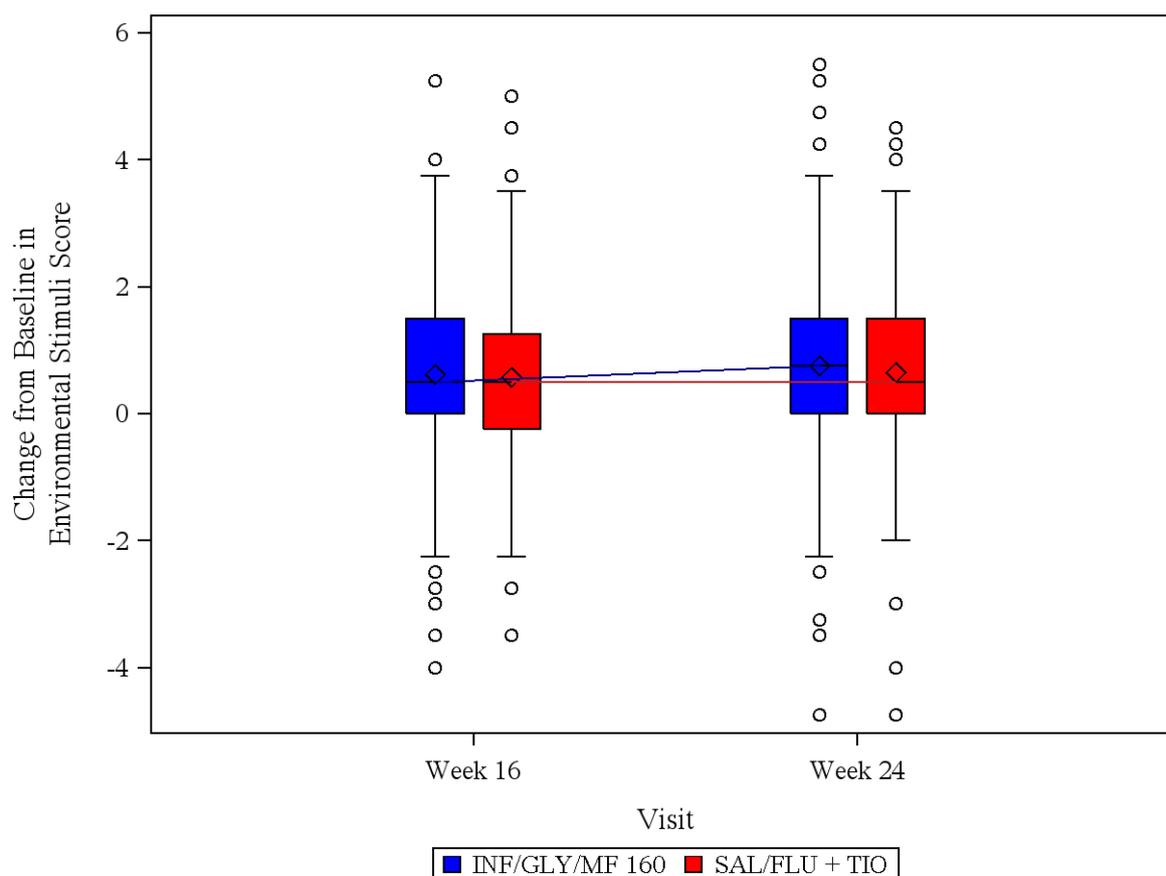


Abbildung 4-20: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – AQLQ-S: Score zu Umwelteinflüssen (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

4.3.1.3.1.4.1.2 AQLQ-S (Responderanalyse)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für AQLQ-S (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

dichotomer Wirksamkeitsendpunkt (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ³ [95 % KI] p-Wert
Primäre Analyse (präspezifizierte Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte)					
N ⁴	231	215			
AQLQ-S-Responder ⁴ , n (%)	163 (70,6)	140 (65,1)	1,30 [0,91; 1,86] 0,143	1,11 [0,97; 1,27] 0,113	0,05 [-0,03; 0,14] 0,218

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
dichotomer Wirksamkeits- endpunkt (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ³ [95 % KI] p-Wert
Sensitivitätsanalyse (Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode)					
N'	240	224			
AQLQ-S-Responder ⁴ , n (%)	164 (68,3)	141 (62,9)	1,24 [0,88; 1,75] 0,214	1,10 [0,96; 1,27] 0,182	0,05 [-0,03; 0,14] 0,222
¹⁾ Modell: $\text{logit}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung} + \text{Visite} + \text{Region} + \text{Baseline-Wert} + \text{Baseline-Visite-Interaktion} + \text{Behandlung-Visite-Interaktion}$ ²⁾ Modell: $\text{log}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung} + \text{Visite} + \text{Region} + \text{Baseline-Wert} + \text{Baseline-Visite-Interaktion} + \text{Behandlung-Visite-Interaktion}$ ³⁾ Anhand der Vierfeldertafel ⁴⁾ Erhöhung um mind. 0,5 Punkte *: $p < 0,05$ FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, LOCF: <i>last observation carried forward</i> , MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: <i>Odds Ratio</i> , RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg					

Hinsichtlich des Anteils an Patienten, die eine klinisch signifikante Verbesserung des AQLQ-Scores um $\geq 0,5$ Punkte erreichen, bestehen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) zwischen den Behandlungsarmen; so beträgt das RR [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO 1,11 [0,97; 1,27] ($p = 0,113$) (siehe Tabelle 4-59). Ein Ergebnis in einer ähnlichen Größenordnung ist auch in der Sensitivitätsanalyse mit Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode zu beobachten. Das RR [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO beträgt in der Sensitivitätsanalyse 1,10 [0,96; 1,27] ($p = 0,182$).

4.3.1.3.1.4.1.3 AQLQ-S (Anhebungsregel)

Tabelle 4-60: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für AQLQ-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
AQLQ: Responderanalyse												
RR: Gesamtscore	0,113	ja	0,022 *	ja	1,11	1,11	ja	0,850	ja	0,113 #	ja	ja
AQLQ: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24												
Mittelwertdifferenz: Gesamtscore	0,957	ja	0,348	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Symptomscore	0,584	ja	0,512	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Score zur Einschränkung der Aktivität	0,659	ja	0,616	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Score zur emotionalen Verfassung	0,233	ja	0,141	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Score zu Umwelteinflüssen	0,426	ja	0,319	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$	Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$	Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?	Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$	Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$	Abschluss- bewertung
	p-Wert Erfüllt?	p-Wert ¹ Erfüllt?	Vortherapie ----- mittel- hoch- dosierte dosierte Erfüllt? ICS/ ICS/ LABA ¹ LABA		p-Wert ² Erfüllt?	p-Wert Erfüllt?

In der Analyse wird für die Responderanalyse das RR und die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 berücksichtigt.
 *: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)
 1) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.
 2) Für die Interaktions-p-Werte zur Vortherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.
 AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Responderanalyse des Gesamtscores des AQLQ-S vor (siehe Tabelle 4-60).

Das RR [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO liegt bei 1,11 [0,97; 1,27] ($p = 0,113$). Nach der Anwendung der Anhebungsregel besteht zum Signifikanzniveau von 15 % daher ein signifikanter Unterschied zugunsten von IND/GLY/MF gegenüber SAL/FLU + TIO.

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.4.2 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „SGRQ“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u> Der SGRQ-Fragebogen besteht aus 50 Fragen, die in folgende drei Domänen eingeteilt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome (Teil 1, 8 Items) • Aktivität (Teil 2, 16 Items) • Belastung (Teil 3, 26 Items) <p>Für jede Domäne und den Gesamtscore werden, unter spezifizierter Gewichtung der Items, Werte berechnet; diese liegen zwischen einem niedrigsten möglichen Wert von „0“ und einem höchsten möglichen Wert von „100“ [46]. Höhere Werte entsprechen stärkeren Einschränkungen der Lebensqualität.</p> <p>Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen – neben den Rücklaufquoten des Fragebogens – für das FAS dargestellt:</p> <p><u>Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes in Woche 24 gegenüber Baseline einschließlich grafischer Darstellung im Studienverlauf • Mittlere Veränderung der einzelnen Domänen des SGRQ in Woche 24 gegenüber Baseline einschließlich grafischer Darstellung im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> - Symptome - Aktivität - Belastung • Responderanalyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores (MID = 4 Punkte) von Baseline bis Woche 24 <p>FAS: Full Analysis Set, ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire, MID: Minimal Important Difference</p>

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SGRQ“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
¹) Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des <i>Full Analysis Set</i> (FAS); das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten des FAS werden – dem ITT-Prinzip folgend – gemäß der Behandlung analysiert, die sie laut Randomisierung erhalten sollten. FAS: <i>Full Analysis Set</i> , ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt zur Lebensqualität anhand des SGRQ handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Rücklaufquoten lagen für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen bei > 90 % (siehe Tabelle 4-63). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotential auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen.

Zusammengefasst betrachtet, können die Ergebnisse des Endpunktes trotz des als hoch eingestuften Verzerrungspotenzials zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den SGRQ

	Behandlungsgruppen		
Patientenberichteter Endpunkt – Rücklaufquote (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Gesamt N=474
Rücklaufquote¹, n (%)			
Rücklauf: Baseline	240 (99,2)	224 (96,6)	464 (97,9)
Rücklauf: Woche 24	230 (95,0)	216 (93,1)	446 (94,1)
¹⁾ Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten ohne fehlende Daten für den Gesamtscore bezogen auf die gesamte Analysepopulation zu einer bestimmten Visite. FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg			

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

4.3.1.3.1.4.2.1 SGRQ (Veränderung gegenüber Baseline)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für SGRQ (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
Primäre Analyse (präspezifizierte Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte)			
Gesamtscore			
N ^a	228	211	
Baseline-Mittelwert (SD)	39,86 (16,084)	38,51 (17,271)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-11,85 (1,635)	-10,19 (1,675)	-1,66 [-4,639; 1,311] 0,273

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz ¹ [95 % KI] p-Wert
Symptomscore			
N'	228	211	
Baseline-Mittelwert (SD)	51,50 (18,606)	51,44 (20,761)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-16,78 (2,165)	-17,25 (2,221)	0,48 [-3,462; 4,413] 0,813
Aktivitätsscore			
N'	228	211	
Baseline-Mittelwert (SD)	54,09 (20,443)	50,81 (21,293)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-11,54 (2,129)	-9,60 (2,186)	-1,94 [-5,821; 1,947] 0,328
Belastungsscore			
N'	228	211	
Baseline-Mittelwert (SD)	28,24 (17,751)	27,55 (19,314)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-10,49 (1,671)	-8,37 (1,712)	-2,12 [-5,157; 0,912] 0,170
Sensitivitätsanalyse (Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode)			
Gesamtscore			
N'	240	224	
Baseline-Mittelwert (SD)	40,50 (16,113)	38,81 (17,094)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-10,29 (1,541)	-8,40 (1,566)	-1,89 [-4,814; 1,033] 0,205

	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Endpunkt - Veränderung gegenüber Baseline (FAS)	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz ¹ [95 % KI] p-Wert
Symptomscore			
N'	240	224	
Baseline-Mittelwert (SD)	52,18 (18,740)	51,98 (20,466)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-14,87 (2,057)	-14,82 (2,095)	-0,05 [-3,955; 3,851] 0,979
Aktivitätsscore			
N'	240	224	
Baseline-Mittelwert (SD)	54,51 (20,394)	51,14 (21,412)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-10,29 (1,970)	-8,16 (2,008)	-2,13 [-5,878; 1,618] 0,265
Belastungsscore			
N'	240	224	
Baseline-Mittelwert (SD)	28,97 (17,897)	27,77 (19,030)	
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-8,73 (1,579)	-6,54 (1,605)	-2,20 [-5,185; 0,790] 0,149
¹) Modell: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Region + Baseline-Wert *: p < 0,05 FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, LOCF: <i>last observation carried forward</i> , MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg			

Zu Woche 24 bestehen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) in der mittleren Veränderung des SGRQ-Gesamtscores zwischen IND/GLY/MF und der Kontrollgruppe unter Therapie mit SAL/FLU + TIO; so beträgt die Mittelwertdifferenz [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO -1,66 [-4,639; 1,311] Punkte (p = 0,273) (siehe Tabelle 4-64). Auch die Scores der einzelnen Domänen zeigen zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO keine signifikanten Unterschiede. Die Sensitivitätsanalyse mit Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode kommt zu einem ähnlichen Ergebnis.

Die Mittelwertdifferenz [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO beträgt für die Sensitivitätsanalyse für den SGRQ-Gesamtscores -1,89 [-4,814; 1,033] Punkte ($p = 0,205$).

4.3.1.3.1.4.2.2 SGRQ (Responderanalyse)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für SGRQ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

dichotomer Wirksamkeits- endpunkt (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
N ¹	240	224			
SGRQ-Responder ³ , n (%)	158 (65,8)	129 (57,6)	1,36 [0,93; 2,01] 0,117	1,14 [0,99; 1,32] 0,070	0,08 [-0,01; 0,17] 0,067
Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.					
1) Modell: $\text{logit}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung} + \text{Visite} + \text{Region}$					
2) Anhand der Vierfeldertafel					
3) Verringerung um mind. 4 Punkte					
*: $p < 0,05$					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, LOCF: <i>last observation carried forward</i> , MF: Mometasonfuroat, N ¹ : Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: <i>Odds Ratio</i> , RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg					

Auch in der Responderanalyse bestehen für IND/GLY/MF für den Endpunkt SGRQ keine statistisch signifikanten Vorteile (Signifikanzniveau 5 %). Dennoch bestehen mit einem RR [95 %-KI] von 1,14 [0,99; 1,32] ($p = 0,070$) numerische Vorteile in der Responderanalyse von IND/GLY/MF 160 gegenüber der Kombination aus SAL/FLU + TIO (siehe Tabelle 4-65).

4.3.1.3.1.4.2.3 SGRQ (Anhebungsregel)

Tabelle 4-66: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions-p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschlussbewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel-dosierte ICS/LABA ¹	hoch-dosierte ICS/LABA						
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
SGRQ: Responderanalyse												
RR: Gesamtscore	0,070	ja	0,040 *	ja	1,07	1,14	ja	0,887	ja	0,070 #	ja	ja
SGRQ: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24												
Mittelwertdifferenz: Gesamtscore	0,273	ja	0,045 *	ja	-2,51	-1,66	ja	0,672	ja	0,273	nein	nein
Mittelwertdifferenz: Symptomscore	0,813	ja	0,421	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Aktivitätsscore	0,328	ja	0,152	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Mittelwertdifferenz: Belastungsscore	0,170	ja	0,020 *	ja	-2,75	-2,12	ja	0,753	ja	0,170	nein	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$	Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$	Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?	Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$	Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$	Abschluss- bewertung
	p-Wert Erfüllt?	p-Wert ¹ Erfüllt?	Vortherapie mittel- hoch- dosierte dosierte Erfüllt? ICS/ ICS/ LABA ¹ LABA		p-Wert ² Erfüllt?	p-Wert Erfüllt?

In der Analyse wird für die Responderanalyse das RR und die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 berücksichtigt.
 *: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)
 1) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.
 2) Für die Interaktions-p-Werte zur Vortherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.
 FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*, TIO: Tiotropium 5µg

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Responderanalyse des Gesamtscores des SGRQ vor (siehe Tabelle 4-66).

Für die bewertungsrelevante Population liegt das RR [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO bei 1,14 [0,99; 1,32] ($p = 0,070$). Nach der Anwendung der Anhebungsregel besteht zum Signifikanzniveau von 15 % daher ein signifikanter Unterschied zugunsten von IND/GLY/MF gegenüber SAL/FLU + TIO.

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.1.5 Nebenwirkungen

4.3.1.3.1.5.1 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARGON	<p><u>Erfassung:</u></p> <p>Die Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte nach internationalen Standards gemäß den GCP-Verordnungen. Die Erfassung der UE folgte der Kodierung unerwünschter Ereignisse gemäß MedDRA. Die Intensität der UE wurde durch den Prüfarzt innerhalb der Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ bewertet. SUE im Sinne dieses Nutzendossiers waren – wie in der üblichen Definition – Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu Einweisung oder zu einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder zu Geburtsfehlern bzw. angeborenen Anomalie führten. Für die durch das AC bestätigten AESI wurde kein Schweregrad erhoben.</p> <p>Für die ARGON-Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen für das SAF dargestellt:</p> <p><u>Analysen:</u></p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE^{1,2} • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer¹)² • SUE^{1,2} • Studienabbrüche aufgrund von UE³ • Therapieabbrüche aufgrund von UE³ • UE von besonderem Interesse⁴ <ul style="list-style-type: none"> - Blasenobstruktion / Harnretention - Knochenfraktur - Kardio-/zerebrovaskuläres (CCV, cardio-cerebrovascular) Ereignis: Terme

<p>kardialer Arrhythmie (einschließlich Bradyarrhythmie und Tachyarrhythmie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anomalien der kardialen Repolarisation ▪ Vorhofflimmern ▪ Ektopie ▪ Leitungsanomalien ▪ Tachyarrhythmie <ul style="list-style-type: none"> - CCV-Ereignis: Herzinsuffizienz - CCV-Ereignis: zerebro-vaskuläres Ereignis - CCV-Ereignis: ischämische Herzkrankheit - CCV-Ereignis: Myokardinfarkt - Glaukom/erhöhter Augeninnendruck - Hyperkortikoidismus und Nebennierenrindeninsuffizienz - Paradoxe Bronchospasmus - Katarakt - Diabetes mellitus/Hyperglykämie - Überempfindlichkeit - Immunsuppression - Hospitalisierung mit Intubation und Tod aufgrund asthmabezogener Ereignisse - Lebertoxizität - Medikationsfehler, Austausch des Inhalators oder Verschlucken der Kapseln - QTc-Verlängerung und Interaktion mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern - Mineraldichte der Knochen vermindert - AC-bestätigtes CCV-Ereignis: MACE - AC-bestätigtes CCV-Ereignis: nicht MACE - AC-bestätigtes neues Auftreten von Herzflattern: neues Auftreten - AC-bestätigtes neues Auftreten von Herzflattern: rekurrent / persistierend - AC-bestätigtes neues Auftreten von Herzflattern: unbekannt - AC-bestätigte schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthmabezogene Hospitalisierung - AC-bestätigte schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthmabezogene Intubation - AC-bestätigte schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthmabezogener Tod
<p>¹⁾ Auch ohne Berücksichtigung asthmaspezifischer UE</p> <p>²⁾ Auch differenziert nach Systemorganklasse (SOC, <i>system organ class</i>) und bevorzugter Bezeichnung (PT, <i>preferred term</i>) – Darstellung bei ≥ 10 Ereignisse in ≥ 1 Studienarm einschließlich Effektschätzer</p> <p>³⁾ Auch differenziert nach Systemorganklasse (SOC, <i>system organ class</i>) und bevorzugter Bezeichnung (PT, <i>preferred term</i>) – deskriptive Darstellung bei ≥ 1 Ereignis in ≥ 1 Studienarm</p> <p>⁴⁾ Auch differenziert nach Schweregrad: mild, moderat, schwer, schwerwiegend</p> <p>⁵⁾ Ein von Novartis unabhängiger AC bewertete die AESI.</p> <p>AC: Bewertungsausschuss (<i>adjudication committee</i>), CCV: <i>cardio-cerebrovascular</i>, GCP: <i>Good clinical practice</i>, ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), MACE: <i>major adverse cardiac event</i>, MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, PT: bevorzugter Bezeichnung (<i>preferred term</i>), QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit, SAF: <i>Safety Set</i>, SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse</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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARGON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/niedrig ²
<p>¹) Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des <i>Safety Set</i> (SAF). Das SAF enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten. Die Patienten des SAF wurden gemäß der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten hatten. In diesem Dossier entspricht das SAF dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS), das nach dem ITT-Prinzip ausgewertet wurde.</p> <p>²) Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt SUE als niedrig, für die Endpunkte zu jeglichen UE, UE differenziert nach Schweregrad, Studienabbrüchen aufgrund von UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE dagegen als hoch eingestuft.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>, ITT: <i>Intention-to-Treat</i>, SAF: <i>Safety Set</i>, SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei den Endpunkten zu jeglichen UE, UE differenziert nach Schweregrad, Studienabbrüchen aufgrund von UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE kann aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns und der teilweise subjektiven Komponente der Endpunkte eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieser Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt nicht ausgeschlossen werden. Für die Endpunkte zu SUE ist jedoch nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auszugehen, da es sich um schwerwiegende und objektiv erfassbare Kriterien handelt (z. B. Tod, lebensbedrohliches Ereignis). Die Analyse erfolgte anhand der *Safety*-Population (SAF). Im vorliegenden Fall entspricht die SAF dem FAS, das nach dem ITT-Prinzip ausgewertet wurde. Die Datenanalysten waren verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Zusammengefasst betrachtet, wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu jeglichen UE, UE differenziert nach Schweregrad, Studienabbrüchen aufgrund von UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE aufgrund des nur teilweise verblindeten Studiendesigns als hoch, für die Endpunkte zu SUE dagegen als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.5.1.1 Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – Gesamtraten

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
N'	242	232			
jegliche UE, n (%)	141 (58,3)	119 (51,3)	1,33 [0,92; 1,91] 0,128	1,14 [0,96; 1,34] 0,129	0,07 [-0,02; 0,16] 0,127
UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse ³ , n (%)	126 (52,1)	107 (46,1)	1,27 [0,88; 1,82] 0,196	1,13 [0,94; 1,36] 0,197	0,06 [-0,03; 0,15] 0,195
SUE, n (%)	10 (4,1)	11 (4,7)	0,87 [0,36; 2,08] 0,747	0,87 [0,38; 2,01] 0,748	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,748
SUE, ohne asthma-spezifische Ereignisse ³ , n (%)	9 (3,7)	10 (4,3)	0,86 [0,34; 2,15] 0,743	0,86 [0,36; 2,09] 0,743	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,743
Schwere UE, n (%)	48 (19,8)	33 (14,2)	1,49 [0,92; 2,42] 0,106	1,39 [0,93; 2,09] 0,108	0,06 [-0,01; 0,12] 0,103
Schwere UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse ³ , n (%)	13 (5,4)	8 (3,4)	1,59 [0,65; 3,91] 0,313	1,56 [0,66; 3,69] 0,314	0,02 [-0,02; 0,06] 0,306
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	1 (0,4)	3 (1,3)	0,32 [0,03; 3,07] 0,321	0,32 [0,03; 3,05] 0,322	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,300

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
Studienabbrüche aufgrund von UE, n (%)	1 (0,4)	2 (0,9)	0,48 [0,04; 5,30] 0,547	0,48 [0,04; 5,25] 0,547	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,541
<p>¹) Modell: $\text{logit}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung}$</p> <p>²) Anhand der Vierfeldertafel</p> <p>³) Asthma-spezifische Ereignisse sind definiert als PT „Asthma“.</p> <p>*: $p < 0,05$</p> <p>FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, OR: <i>Odds Ratio</i>, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SAF: <i>Safety Set</i>, SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5µg, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

In der bewertungsrelevanten Population waren die Gesamtraten der UE in den Behandlungsgruppen ähnlich und es bestanden keine signifikanten Unterschiede im RR (siehe Tabelle 4-69). Die Gesamtrate aller UE lag bei 58,3 % vs. 51,3 %; die UE-Rate ohne asthma-spezifische Ereignisse bei 52,1 % vs. 46,1 %; die SUE-Rate bei 4,1 % vs. 4,7 %; die SUE-Rate ohne asthma-spezifische Ereignisse bei 3,7 % vs. 4,3 %; die Rate schwerer UE bei 19,8 % vs. 14,2 %; die Rate schwerer UE ohne asthma-spezifische Ereignisse bei 5,4 % vs. 3,4 %; die Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 0,4 % vs. 1,3 % und die Studienabbrüche aufgrund von UE bei 0,4 % vs. 0,9 %. Die Gesamtraten sind in den beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Signifikanzniveau 5 %) zwischen der Therapie mit IND/GLY/MF und der Kombination aus SAL/FLU + TIO.

4.3.1.3.1.5.1.2 Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – UE nach SOC und PT

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und Schweregrad (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
N'	242	232			
jegliche UE³, n (%)	141 (58,3)	119 (51,3)	1,33 [0,92; 1,91] 0,128	1,14 [0,96; 1,34] 0,129	0,07 [-0,02; 0,16] 0,127
Mild, n (%)	86 (35,5)	77 (33,2)	1,11 [0,76; 1,62] 0,591	1,07 [0,83; 1,37] 0,591	0,02 [-0,06; 0,11] 0,590
Moderat, n (%)	70 (28,9)	74 (31,9)	0,87 [0,59; 1,29] 0,482	0,91 [0,69; 1,19] 0,482	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,482
Schwer, n (%)	48 (19,8)	33 (14,2)	1,49 [0,92; 2,42] 0,106	1,39 [0,93; 2,09] 0,108	0,06 [-0,01; 0,12] 0,103
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	83 (34,3)	68 (29,3)	1,26 [0,85; 1,86] 0,244	1,17 [0,90; 1,53] 0,246	0,05 [-0,03; 0,13] 0,243
Mild, n (%)	29 (12,0)	26 (11,2)	1,08 [0,61; 1,89] 0,792	1,07 [0,65; 1,76] 0,792	0,01 [-0,05; 0,07] 0,792
Moderat, n (%)	23 (9,5)	23 (9,9)	0,95 [0,52; 1,75] 0,880	0,96 [0,55; 1,66] 0,880	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,880
Schwer, n (%)	43 (17,8)	28 (12,1)	1,57 [0,94; 2,63] 0,084	1,47 [0,95; 2,29] 0,085	0,06 [-0,01; 0,12] 0,080
Asthma, n (%)	71 (29,3)	60 (25,9)	1,19 [0,79; 1,78] 0,398	1,13 [0,85; 1,52] 0,398	0,03 [-0,05; 0,12] 0,397
Mild, n (%)	18 (7,4)	17 (7,3)	1,02 [0,51; 2,02] 0,963	1,02 [0,54; 1,92] 0,963	0,00 [-0,05; 0,05] 0,963
Moderat, n (%)	14 (5,8)	20 (8,6)	0,65 [0,32; 1,32] 0,235	0,67 [0,35; 1,30] 0,235	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,233

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
Schwer, n (%)	43 (17,8)	28 (12,1)	1,57 [0,94; 2,63] 0,084	1,47 [0,95; 2,29] 0,085	0,06 [-0,01; 0,12] 0,080
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	78 (32,2)	74 (31,9)	1,02 [0,69; 1,49] 0,938	1,01 [0,78; 1,31] 0,938	0,00 [-0,08; 0,09] 0,938
Mild, n (%)	46 (19,0)	42 (18,1)	1,06 [0,67; 1,69] 0,800	1,05 [0,72; 1,53] 0,800	0,01 [-0,06; 0,08] 0,800
Moderat, n (%)	34 (14,0)	40 (17,2)	0,78 [0,48; 1,29] 0,339	0,81 [0,54; 1,24] 0,340	-0,03 [-0,10; 0,03] 0,339
Schwer, n (%)	9 (3,7)	4 (1,7)	2,20 [0,67; 7,25] 0,194	2,16 [0,67; 6,91] 0,196	0,02 [-0,01; 0,05] 0,180
Nasopharyngitis, n (%)	19 (7,9)	19 (8,2)	0,96 [0,49; 1,85] 0,892	0,96 [0,52; 1,76] 0,892	-0,00 [-0,05; 0,05] 0,892
Mild, n (%)	12 (5,0)	10 (4,3)	1,16 [0,49; 2,74] 0,738	1,15 [0,51; 2,61] 0,738	0,01 [-0,03; 0,04] 0,737
Moderat, n (%)	7 (2,9)	11 (4,7)	0,60 [0,23; 1,57] 0,297	0,61 [0,24; 1,55] 0,298	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,294
Schwer, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	-	0,96 [0,06; 15,24] 0,976	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,976
Bronchitis, n (%)	11 (4,5)	16 (6,9)	0,64 [0,29; 1,42] 0,273	0,66 [0,31; 1,39] 0,274	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,271
Mild, n (%)	3 (1,2)	7 (3,0)	0,40 [0,10; 1,58] 0,192	0,41 [0,11; 1,57] 0,193	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,181
Moderat, n (%)	8 (3,3)	10 (4,3)	0,76 [0,29; 1,96] 0,568	0,77 [0,31; 1,91] 0,569	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,568
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
Pharyngitis, n (%)	10 (4,1)	6 (2,6)	1,62 [0,58; 4,54] 0,356	1,60 [0,59; 4,33] 0,356	0,02 [-0,02; 0,05] 0,349
Mild, n (%)	9 (3,7)	5 (2,2)	1,75 [0,58; 5,31] 0,321	1,73 [0,59; 5,07] 0,321	0,02 [-0,01; 0,05] 0,312
Moderat, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	0,96 [0,06; 15,41] 0,976	0,96 [0,06; 15,24] 0,976	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,976
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	16 (6,6)	14 (6,0)	1,10 [0,53; 2,31] 0,797	1,10 [0,55; 2,19] 0,797	0,01 [-0,04; 0,05] 0,796
Mild, n (%)	10 (4,1)	8 (3,4)	1,21 [0,47; 3,11] 0,697	1,20 [0,48; 2,98] 0,697	0,01 [-0,03; 0,04] 0,696
Moderat, n (%)	6 (2,5)	9 (3,9)	0,63 [0,22; 1,80] 0,388	0,64 [0,23; 1,77] 0,388	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,386
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, n (%)	14 (5,8)	7 (3,0)	1,97 [0,78; 4,98] 0,150	1,92 [0,79; 4,67] 0,151	0,03 [-0,01; 0,06] 0,140
Mild, n (%)	9 (3,7)	3 (1,3)	2,95 [0,79; 11,03] 0,108	2,88 [0,79; 10,49] 0,110	0,02 [-0,00; 0,05] 0,089
Moderat, n (%)	5 (2,1)	5 (2,2)	0,96 [0,27; 3,35] 0,946	0,96 [0,28; 3,27] 0,946	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,946
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	13 (5,4)	16 (6,9)	0,77 [0,36; 1,63] 0,490	0,78 [0,38; 1,58] 0,490	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,490
Mild, n (%)	11 (4,5)	9 (3,9)	1,18 [0,48; 2,90] 0,719	1,17 [0,49; 2,78] 0,719	0,01 [-0,03; 0,04] 0,718
Moderat, n (%)	2 (0,8)	5 (2,2)	0,38 [0,07; 1,97] 0,248	0,38 [0,08; 1,96] 0,249	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,234

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
Schwer, n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	-	0,19 [0,01; 3,97] 0,286	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,156
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)					
	10 (4,1)	6 (2,6)	1,62 [0,58; 4,54] 0,356	1,60 [0,59; 4,33] 0,356	0,02 [-0,02; 0,05] 0,349
Mild, n (%)	4 (1,7)	5 (2,2)	0,76 [0,20; 2,88] 0,690	0,77 [0,21; 2,82] 0,690	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,690
Moderat, n (%)	4 (1,7)	2 (0,9)	1,93 [0,35; 10,65] 0,449	1,92 [0,35; 10,37] 0,450	0,01 [-0,01; 0,03] 0,438
Schwer, n (%)	2 (0,8)	0 (0,0)	-	4,79 [0,23; 99,33] 0,311	0,01 [-0,00; 0,02] 0,156
<p>Die SOC sind nach absteigender Häufigkeit in der Behandlungsgruppe IND/GLY/MF 160 sortiert. PTs werden nach absteigender Häufigkeit in der IND/GLY/MF 160-Behandlungsgruppe innerhalb ihres SOC sortiert. Ein Patient mit mehreren UE desselben SOC/PT wird nur einmal für dieses SOC/PT gezählt. Hat ein Patient mehrere UEs desselben SOC/PT aber unterschiedlichen Schweregrads, werden alle Schweregrade berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisse der UE nach SOC sind hellgrau unterlegt; die der UE nach PT weiß.</p> <p>Nur SOC/PTs, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten, werden dargestellt.</p> <p>¹⁾ Modell: $\text{logit}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung}$</p> <p>²⁾ Anhand der Vierfeldertafel</p> <p>³⁾ Umfasst alle UE, nicht nur jene, die als SOC/PT dargestellt sind. Ein Patient mit mehreren UE wird nur einmal gezählt.</p> <p>*: $p < 0,05$</p> <p>FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 μg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, OR: <i>Odds Ratio</i>, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 μg, SAF: <i>Safety Set</i>, SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5μg, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

Auch auf Ebene der UE nach SOC und PT waren die Raten der UE in den Behandlungsgruppen nahezu gleich (siehe Tabelle 4-70). Es zeigen sich im RR keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) zwischen der Therapie mit IND/GLY/MF und der Kombination aus SAL/FLU + TIO.

4.3.1.3.1.5.1.3 Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – SUE nach SOC und PT

Eine Darstellung für SUE nach SOC und PT erfolgt nicht, da in keinem Studienarm bei mindestens 10 Patienten SUE auf SOC- und PT-Ebene aufgetreten sind.

4.3.1.3.1.5.1.4 Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – Studien- und Therapieabbrüche

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)
N'	242	232
Gutartige, bösartige und un- spezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Gutartige Neubildung, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Haemorrhagischer Schlaganfall, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dermatitis atopisch, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)

Die SOC sind nach absteigender Häufigkeit in der Behandlungsgruppe IND/GLY/MF 160 sortiert. PTs werden nach absteigender Häufigkeit in der IND/GLY/MF 160-Behandlungsgruppe innerhalb ihres SOC sortiert.

Die Studienabbrüche nach SOC sind hellgrau unterlegt; die Studienabbrüche nach PT weiß.

Ein Patient mit mehreren UE, die zum Studienabbruch führen, wird nur einmal gezählt.

FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SAF: *Safety Set*, SOC: Systemorganklasse (*system organ class*), TIO: Tiotropium 5µg

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)
N'	242	232
Gutartige, bösartige und un- spezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Gutartige Neubildung, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Haemorrhagischer Schlaganfall, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Kehlkopfirritation, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dermatitis atopisch, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
<p>Die SOC sind nach absteigender Häufigkeit in der Behandlungsgruppe IND/GLY/MF 160 sortiert. PTs werden nach absteigender Häufigkeit in der IND/GLY/MF 160-Behandlungsgruppe innerhalb ihres SOC sortiert.</p> <p>Die Therapieabbrüche nach SOC sind hellgrau unterlegt; die Therapieabbrüche nach PT weiß.</p> <p>Ein Patient mit mehreren UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, wird nur einmal gezählt.</p> <p>FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SAF: <i>Safety Set</i>, SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), TIO: Tiotropium 5µg</p>		

Auf Ebene der Studien- und Therapieabbrüche aufgrund von UE waren die Raten in den Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72). Es bestehen daher keine Unterschiede zwischen der Therapie mit IND/GLY/MF und der Kombination aus SAL/FLU + TIO.

4.3.1.3.1.5.1.5 Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) – AESI

Tabelle 4-73: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI), nach Schweregrad (dichotome Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95% KI] p-Wert	RR ² [95% KI] p-Wert	RD ² [95% KI] p-Wert
N'	242	232			
Überempfindlichkeit, n (%)	72 (29,8)	65 (28,0)	1,09 [0,73; 1,62] 0,677	1,06 [0,80; 1,41] 0,677	0,02 [-0,06; 0,10] 0,677
Mild, n (%)	19 (7,9)	18 (7,8)	1,01 [0,52; 1,98] 0,970	1,01 [0,54; 1,88] 0,970	0,00 [-0,05; 0,05] 0,970
Moderat, n (%)	16 (6,6)	24 (10,3)	0,61 [0,32; 1,19] 0,147	0,64 [0,35; 1,17] 0,148	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,145
Schwer, n (%)	43 (17,8)	28 (12,1)	1,57 [0,94; 2,63] 0,084	1,47 [0,95; 2,29] 0,085	0,06 [-0,01; 0,12] 0,080
Schwerwiegend, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	1,92 [0,17; 21,37] 0,594	1,92 [0,18; 21,00] 0,594	0,00 [-0,01; 0,02] 0,585
Immunsuppression, n (%)	19 (7,9)	21 (9,1)	0,86 [0,45; 1,64] 0,638	0,87 [0,48; 1,57] 0,639	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,639
Mild, n (%)	6 (2,5)	9 (3,9)	0,63 [0,22; 1,80] 0,388	0,64 [0,23; 1,77] 0,388	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,386
Moderat, n (%)	10 (4,1)	11 (4,7)	0,87 [0,36; 2,08] 0,747	0,87 [0,38; 2,01] 0,748	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,748
Schwer, n (%)	6 (2,5)	2 (0,9)	2,92 [0,58; 14,64] 0,192	2,88 [0,59; 14,11] 0,193	0,02 [-0,01; 0,04] 0,167
Schwerwiegend, n (%)	4 (1,7)	0 (0,0)	-	8,63 [0,47; 159,40] 0,147	0,02 [0,00; 0,03] 0,044 *

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95% KI] p-Wert	RR ² [95% KI] p-Wert	RD ² [95% KI] p-Wert
Intubation, Hospitalisierung und Tod durch Asthma-bedingte Ereignisse, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	1,92 [0,17; 21,37] 0,594	1,92 [0,18; 21,00] 0,594	0,00 [-0,01; 0,02] 0,585
Mild, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Moderat, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwer, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	1,92 [0,17; 21,37] 0,594	1,92 [0,18; 21,00] 0,594	0,00 [-0,01; 0,02] 0,585
Schwerwiegend, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	1,92 [0,17; 21,37] 0,594	1,92 [0,18; 21,00] 0,594	0,00 [-0,01; 0,02] 0,585
CCV-Ereignis: Ischämische Herzkrankheit, n (%)	2 (0,8)	0 (0,0)	-	4,79 [0,23; 99,33] 0,311	0,01 [-0,00; 0,02] 0,156
Mild, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Moderat, n (%)	2 (0,8)	0 (0,0)	-	4,79 [0,23; 99,33] 0,311	0,01 [-0,00; 0,02] 0,156
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
CCV-Ereignis: Terme kardialer Arrhythmie (inkl. Brady- und Tachyarrhythmien): Tachyarrhythmien, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	-	1,92 [0,18; 21,00] 0,594	0,00 [-0,01; 0,02] 0,585
Mild, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	-	1,92 [0,18; 21,00] 0,594	0,00 [-0,01; 0,02] 0,585
Moderat, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95% KI] p-Wert	RR ² [95% KI] p-Wert	RD ² [95% KI] p-Wert
Knochenfraktur, n (%)	2 (0,8)	2 (0,9)	0,96 [0,13; 6,86] 0,966	0,96 [0,14; 6,75] 0,966	-0,00 [-0,02; 0,02] 0,966
Mild, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Moderat, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)	-	1,92 [0,18; 21,00] 0,594	0,00 [-0,01; 0,02] 0,585
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
CCV-Ereignis: Terme kardialer Arrhythmie (inkl. Brady- und Tachy- arrhythmien): Leitungsanomalien, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	-	2,88 [0,12; 70,26] 0,517	0,00 [-0,00; 0,01] 0,316
Mild, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	-	2,88 [0,12; 70,26] 0,517	0,00 [-0,00; 0,01] 0,316
Moderat, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Diabetes mellitus/ Hyperglykämie, n (%)	1 (0,4)	2 (0,9)	0,48 [0,04; 5,30] 0,547	0,48 [0,04; 5,25] 0,547	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,541
Mild, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	0,96 [0,06; 15,41] 0,976	0,96 [0,06; 15,24] 0,976	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,976
Moderat, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95% KI] p-Wert	RR ² [95% KI] p-Wert	RD ² [95% KI] p-Wert
Lebertoxizität, n (%)	1 (0,4)	2 (0,9)	0,48 [0,04; 5,30] 0,547	0,48 [0,04; 5,25] 0,547	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,541
Mild, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Moderat, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	-	0,96 [0,06; 15,24] 0,976	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,976
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Medikationsfehler, Austausch des Inhalators oder Verschlucken der Kapseln, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Mild, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Moderat, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Reduzierte Knochenmineraldichte, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Mild, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Moderat, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95% KI] p-Wert	RR ² [95% KI] p-Wert	RD ² [95% KI] p-Wert
CCV-Ereignis: Herzinsuffizienz, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Mild, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Moderat, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	-	0,32 [0,01; 7,81] 0,484	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,316
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
CCV-Ereignis: Zerebrovaskuläre Ereignisse, n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	-	0,19 [0,01; 3,97] 0,286	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,156
Mild, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Moderat, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwer, n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	-	0,19 [0,01; 3,97] 0,286	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,156
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	-	0,19 [0,01; 3,97] 0,286	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,156
AC-bestätigte schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthma- bezogene Hospitalisierung, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	0,96 [0,06; 15,41] 0,976	0,96 [0,06; 15,24] 0,976	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,976
Schwerwiegend, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	0,96 [0,06; 15,41] 0,976	0,96 [0,06; 15,24] 0,976	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,976
AC-bestätigtes schwerwiegendes CCV-Ereignis: Nicht-MACE, n (%)	1 (0,4)	3 (1,3)	-	0,32 [0,03; 3,05] 0,322	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,300
Schwerwiegend, n (%)	1 (0,4)	3 (1,3)	-	0,32 [0,03; 3,05] 0,322	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,300

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95% KI] p-Wert	RR ² [95% KI] p-Wert	RD ² [95% KI] p-Wert
AC-bestätigtes neues Auftreten von Vorhofflimmern/-flattern: Neues Auftreten, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
AC-bestätigtes neues Auftreten von Vorhofflimmern/-flattern: rekurrent/persistent, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
AC-bestätigtes neues Auftreten von Vorhofflimmern/-flattern: Unbekannt, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
AC-bestätigtes schwerwiegendes CCV-Ereignis: MACE, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
AC-bestätigte schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthma-bezogene Intubation, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

UE – dichotome Analyse (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	OR ¹ [95% KI] p-Wert	RR ² [95% KI] p-Wert	RD ² [95% KI] p-Wert
AC-bestätigte schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthma-bezogener Tod, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
<p>Die AESI sind nach absteigender Häufigkeit in der Behandlungsgruppe IND/GLY/MF 160 sortiert.</p> <p>Die AC-bestätigten AESI sind am Ende der Tabelle dargestellt. Für die AC-bestätigten AESI wurde kein Schweregrad erhoben. Die AC-bestätigten AESI werden auch dargestellt, wenn kein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>Ein Patient mit mehreren Ereignissen derselben AESI-Kategorie wird nur einmal für diese AESI-Kategorie gezählt und zwar für jene mit dem höchsten Schweregrad.</p> <p>¹) Modell: $\text{logit}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung}$</p> <p>²) Anhand der Vierfeldertafel</p> <p>*: $p < 0,05$</p> <p>AC: Bewertungsausschuss (<i>adjudication committee</i>), AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), CCV: <i>cardio-cerebrovascular</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MACE: <i>major adverse cardiac event</i>, MF: Mometasonfuroat, OR: <i>Odds Ratio</i>, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SAP: Statistischer Analyseplan, SAF: <i>Safety Set</i>, SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5µg, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

Auch auf Ebene der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren die Raten in den Behandlungsgruppen nahezu gleich (siehe Tabelle 4-73). Es zeigen sich im RR keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau 5 %) zwischen der Therapie mit IND/GLY/MF und der Kombination aus SAL/FLU + TIO.

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

4.3.1.3.1.5.1.6 Unerwünschte Ereignisse (Anhebungsregel)

Tabelle 4-74: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effekttrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie			p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
UE-Gesamtraten: dichotome Analyse												
RR: jegliche UE	0,129	ja	0,821	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: UE, ohne asthma- spezifische Ereignisse ³	0,197	ja	0,719	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: SUE	0,748	ja	0,862	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: SUE, ohne asthma- spezifische Ereignisse ³	0,743	ja	0,855	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Schwere UE	0,108	ja	0,797	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Schwere UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse ³	0,314	ja	0,652	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,322	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie			p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA	Erfüllt?					
RR: Studienabbrüche aufgrund von UE	0,547	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
UE nach SOC und PT und Schweregrad: dichotome Analyse												
RR: jegliche UE ³	0,129	ja	0,821	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,591	ja	0,438	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,482	ja	0,235	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,108	ja	0,797	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,797	ja	0,892	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,697	ja	0,850	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,388	ja	0,525	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,938	ja	0,849	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,800	ja	0,565	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,340	ja	0,161	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,196	ja	0,335	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie			p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA	Erfüllt?					
RR: Bronchitis	0,274	ja	0,882	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,193	ja	0,792	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,569	ja	0,855	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: Nasopharyngitis	0,892	ja	0,282	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,738	ja	0,660	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,298	ja	0,069	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,976	ja	0,570	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Pharyngitis	0,356	ja	0,256	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,321	ja	0,204	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,052	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: Verletzung, Ver- giftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,356	ja	0,687	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,690	ja	0,174	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,450	ja	0,765	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,311	ja	0,572	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,151	ja	0,448	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,110	ja	0,204	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,946	ja	0,589	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: Erkrankungen des Nervensystems	0,490	ja	0,372	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,719	ja	0,855	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,249	ja	0,405	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,286	ja	0,298	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,246	ja	0,467	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,792	ja	0,117	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,880	ja	0,641	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,085	ja	0,712	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Asthma	0,398	ja	0,363	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,963	ja	0,131	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,235	ja	0,096	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,085	ja	0,712	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
UE von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad: dichotome Analyse												
RR: Knochenfraktur	0,966	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,484	ja	0,500	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,594	ja	0,342	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: CCV-Ereignis: Terme kardialer Arrhythmie (inkl. Brady- und Tachyarrhythmien): Leitungsanomalien	0,517	ja	0,999	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,517	ja	0,999	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: CCV-Ereignis: Terme kardialer Arrhythmie (inkl. Brady- und Tachyarrhythmien): Tachyarrhythmien	0,594	ja	0,658	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,594	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: CCV-Ereignis: Herzinsuffizienz	0,311	ja	0,999	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
moderat	0,311	ja	0,502	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: CCV-Ereignis: Zerebrovaskuläre Ereignisse	0,286	ja	0,298	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
moderat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwer	0,286	ja	0,298	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwerwiegend	0,286	ja	0,298	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie			p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA	Erfüllt?					
RR: CCV-Ereignis: Ischämische Herzkrankheit	0,311	ja	0,572	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
moderat	0,311	ja	0,299	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: Diabetes mellitus/ Hyperglykämie	0,547	ja	0,421	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,976	ja	0,340	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,484	ja	0,999	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: Überempfindlichkeit	0,677	ja	0,122	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,970	ja	0,035 *	ja	0,48	1,01	nein	-	-	-	-	nein
moderat	0,148	ja	0,091	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,085	ja	0,712	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwerwiegend	0,594	ja	0,658	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: Immunsuppression	0,639	ja	0,909	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,388	ja	0,837	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,748	ja	0,875	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	0,193	ja	0,594	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwerwiegend	0,147	ja	0,104	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Intubation, Hospitalisierung und Tod durch Asthma-bedingte Ereignisse	0,594	ja	0,658	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
moderat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwer	0,594	ja	0,658	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwerwiegend	0,594	ja	0,658	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Lebertoxizität	0,547	ja	0,654	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,484	ja	0,500	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	0,976	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: Medikationsfehler, Austausch des Inhalators oder Verschlucken der Kapseln	0,484	ja	0,298	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	0,484	ja	0,298	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
moderat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: Reduzierte Knochen- mineraldichte	0,484	ja	0,500	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
mild	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
moderat	0,484	ja	0,500	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwerwiegend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RR: AC-bestätigtes schwerwiegendes CCV- Ereignis: Nicht-MACE	0,322	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
schwerwiegend	0,322	ja	0,998	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: AC-bestätigte schwerwiegende asthmabezogene Ereignisse: asthmabezogene Hospitalisierung schwerwiegend	0,976	ja	0,572	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
	0,976	ja	0,572	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

In der Analyse wird das RR berücksichtigt. Dargestellt werden SOC, PT und AESI, wenn mindestens ein Ereignis aufgetreten ist.
 *: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)
 1) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, siehe Anhang 4-H.
 2) Für die Interaktions-p-Werte zur Vortherapie der Gesamtpopulation siehe Tabelle 4-26.
 AC: Bewertungsausschuss (*adjudication committee*), AESI: UE von besonderem Interesse (*adverse events of special interest*), CCV: *cardio-cerebrovascular*, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MACE: *major adverse cardiac event*, MF: Mometasonfuroat, QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5µg, UE: Unerwünschte Ereignisse

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nicht vor (siehe Tabelle 4-74).

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.

Meta-Analyse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird nur eine Studie (ARGON) dargestellt. Es wird folglich für dieses Dossier keine Meta-Analyse berechnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 (S. 116) beschrieben ist die Studie ARGON in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar. Darüber hinaus sind auch keine Anhaltspunkte für eine andere Betrachtung dieses Endpunktes ersichtlich.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Darstellung-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.1.3.2.1 Durchgeführte Subgruppenanalysen – RCT

Für das vorliegende Dossier wurden Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte (Tod jeglicher Ursache, ACQ-5, Exazerbationen, Asthmasymptome, Bedarfsmedikation, FEV1, AQLQ-S, SGRQ, UE-Gesamtraten, UE nach SOC und PT, schwere UE nach SOC und PT, SUE nach SOC und PT und AESI) durchgeführt. Dabei wurden folgende Subgruppen untersucht:

- *A priori* geplante Subgruppenanalysen für die Studie ARGON:
 - Alter in Jahren (18–39/40–64/ ≥ 65)
 - Geschlecht (m/w)
 - Anzahl der Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1 / 2 / 3 / ≥ 4 , in diesem Dossier dargestellt: $1 \geq 2$)
 - Vortherapie (mitteldosiertes ICS/hochdosiertes ICS) (in diesem Dossier nicht dargestellt)
 - Region (Asien/Europa/Lateinamerika/Rest) (in diesem Dossier nicht dargestellt)

Abweichend von der Definition im SAP der ARGON werden für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Asthmaexazerbationen im Vorjahr die Gruppen „1“ und „ ≥ 2 “ gebildet. Die Ausprägung „2“, „3“ und „ ≥ 4 “ Exazerbationen wurden zusammengefasst, da das *Cut-Off* von 10 Patienten in Ausprägung „ ≥ 4 “ unterschritten wurde. Zudem ist diese Zusammenfassung medizinisch sinnvoll, weil Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen ein besonderes Risiko für eine Verschlechterung des Asthmas haben (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Subgruppenanalysen nach Vortherapie (mitteldosiertes ICS/hochdosiertes ICS) waren nicht zielführend, da die bewertungsrelevante Population sich nur auf die Vortherapie mit hochdosiertem ICS/LABA beschränkt. Die Subgruppenanalyse nach Region wird nicht dargestellt, da sich in der Ausprägung „Region = Rest“ nur 5 Patienten befinden und diese Subgruppe somit das *Cut-Off* von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe unterschreitet.

Auf Endpunktebene wird für binäre Daten eine Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Das betrifft im vorliegenden Dossier folgende Analysen:

- Subgruppenanalysen für Tod jeglicher Ursache,
- Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT,
- Subgruppenanalysen für schwere UE nach SOC und PT,
- Subgruppenanalysen für SUE nach SOC und PT und
- Subgruppenanalysen für AESI (Subgruppenanalysen werden nur für die AESI „Überempfindlichkeit“ und „Immunsuppression“ durchgeführt)

Tabelle 4-75: Übersicht der Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		
Übersicht der Subgruppen (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
Alter in Jahren			
18–39	40	33	73
40–64	144	150	294
> 64	58	49	107
Geschlecht			
Männlich	88	81	169
Weiblich	154	151	305
Region			
Asien	53	59	112
Europa	81	83	164
Lateinamerika	104	89	193
Rest	4	1	5
Asthmaexazerbationen im Vorjahr			
1	176	184	360
≥ 2	66	48	114
ICS der Vortherapie, n (%)			
Mitteldosiertes ICS/LABA	0	0	0
Hochdosiertes ICS/LABA	242	232	474

	Behandlungsgruppen		
Übersicht der Subgruppen (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg			

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

Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter in Jahre (18–39/40–64/ ≥ 65)	Geschlecht (m/w)	Region ¹ (Asien/ Europa/ Lateinamerika/ Rest)	Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1 ≥ 2)	Vortherapie ² (Mitteldosiertes ICS/ Hochdosiertes ICS)
Mortalität					
Tod jeglicher Ursache	•	•	n.d.	•	n.d.
Morbidität					
ACQ-5	•	•	n.d.	•	n.d.
Exazerbationen	•	•	n.d.	•	n.d.
Asthmasymptome	•	•	n.d.	•	n.d.
Bedarfsmedikation	•	•	n.d.	•	n.d.
FEV1	•	•	n.d.	•	n.d.
Lebensqualität					
AQLQ-S	•	•	n.d.	•	n.d.
SGRQ	•	•	n.d.	•	n.d.
Nebenwirkungen					
UE-Gesamtraten	•	•	n.d.	•	n.d.
UE nach SOC und PT	•	•	n.d.	•	n.d.
Schwere UE nach SOC und PT	•	•	n.d.	•	n.d.
SUE nach SOC und PT	•	•	n.d.	•	n.d.
AESI	•	•	n.d.	•	n.d.
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>¹⁾ Die Subgruppenanalyse nach Region wurde nicht durchgeführt, da sich in der Ausprägung „Region = Rest“ weniger als 10 Patienten befinden.</p> <p>²⁾ Die Subgruppenanalyse nach Vortherapie wurde nicht durchgeführt, da sich die bewertungsrelevante Population bereits auf die Vortherapie mit hochdosiertem ICS/LABA beschränkt.</p>					

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

Endpunkt	Alter in Jahre (18–39/40–64/ ≥ 65)	Geschlecht (m/w)	Region ¹ (Asien/ Europa/ Lateinamerika/ Rest)	Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1 ≥ 2)	Vortherapie ² (Mitteldosiertes ICS/ Hochdosiertes ICS)
ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i> , AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , FEV1: Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>), PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), SGRQ: <i>St. George’s Respiratory Questionnaire</i> , SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-77 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme der Subgruppenanalyse

Tabelle 4-77: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunkt ¹	Alter in Jahren (18–39/40–64/ ≥ 65)	Geschlecht (m/w)	Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1 ≥ 2)
Morbidität			
ACQ-5			
Veränderung gegenüber Baseline			
ACQ-5-Score	0,846	0,996	0,308
Responderanalyse			
ACQ-5-Score	0,846	0,870	0,674

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

Endpunkt ¹	Alter in Jahren (18–39/40–64/ ≥ 65)	Geschlecht (m/w)	Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1/≥ 2)
Asthmaexazerbationen			
Time-to-Event-Analyse			
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)	0,228	0,972	0,907
Schwere Asthmaexazerbationen	0,145	0,622	0,369
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,187	0,739	0,378
Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,649	0,995	0,996
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	1,000	0,995	0,996
Annualisierte Rate			
Jegliche Asthmaexazerbationen (mild, moderat, schwer)	0,297	0,828	0,724
Schwere Asthmaexazerbationen	0,192	0,292	0,513
OCS-Gebrauch aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,105	0,319	0,336
Aufnahme in eine Notfallambulanz aufgrund von Asthmaexazerbationen	0,927	0,986	0,996
Hospitalisierung aufgrund von Asthmaexazerbationen	N.E.	N.E.	0,969

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

Endpunkt ¹	Alter in Jahren (18–39/40–64/ ≥ 65)	Geschlecht (m/w)	Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1/≥ 2)
Asthmasymptome			
Veränderung gegenüber Baseline			
Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen	0,556	0,553	0,762
Anteil der Tage ohne Symptome am Tag	0,065	0,998	0,928
Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen	0,882	0,297	0,873
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	0,058	0,575	0,797
Gebrauch von Bedarfsmedikation			
Veränderung gegenüber Baseline			
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation in der Nacht	0,995	0,241	0,097
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag	0,519	0,621	0,020 *
Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation	0,299	0,724	0,052
FEV1			
Veränderung gegenüber Baseline			
FEV1	0,257	0,074	0,490
Lebensqualität			
AQLQ-S			
Responderanalyse			
Gesamtscore	0,471	0,331	0,309

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

Endpunkt ¹	Alter in Jahren (18–39/40–64/ ≥ 65)	Geschlecht (m/w)	Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1 ≥ 2)
Veränderung gegenüber Baseline			
Gesamtscore	0,375	0,448	0,856
Symptomscore	0,314	0,564	0,779
Score zur Einschränkung der Aktivität	0,243	0,452	0,900
Score zur emotionalen Verfassung	0,523	0,654	0,878
Score zu Umwelteinflüssen	0,481	0,341	0,427
SGRQ			
Responderanalyse			
Gesamtscore	0,035 *	0,523	0,442
Veränderung gegenüber Baseline			
Gesamtscore	0,800	0,408	0,924
Symptomscore	0,502	0,724	0,267
Aktivitätsscore	0,733	0,066	0,391
Belastungsscore	0,905	0,957	0,501
Nebenwirkungen			
UE-Gesamtraten			
Dichotome Analyse			
Jegliches UE	0,410	0,916	0,621
UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse	0,322	0,996	0,723
SUE	N.E.	0,649	0,022 *
SUE, ohne asthma-spezifische Ereignisse	-	0,947	0,041 *

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair[®] Breezhaler[®])

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

Endpunkt ¹	Alter in Jahren (18–39/40–64/ ≥ 65)	Geschlecht (m/w)	Asthmaexazerbationen im Vorjahr (1/≥ 2)
Schwere UE	0,124	0,716	0,846
Schwere UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse	0,795	0,224	0,021 *
AESI			
Dichotome Analyse			
Überempfindlichkeit	0,361	0,853	0,843
Immunsuppression	0,252	0,801	0,498
¹) Interaktions-p-Werte für Endpunkte aus binären Daten werden dargestellt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. *: p < 0,05, N.E.: nicht berechenbar (<i>not estimable</i>), da das Model nicht konvergiert AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i> , AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , FEV1: Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>), GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> , SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert

4.3.1.3.2.3.1 Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert zu Bedarfsmedikation nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr mit signifikantem Interaktions-p-Wert: Bedarfsmedikation – Veränderung gegenüber Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>eDiary</i> - Veränderung gegenüber Baseline (FAS) je Subgruppe	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz ¹ [95 % KI] p-Wert
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag			
Interaktions-p-Wert	0,020 *		
Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1			
N'	170	172	
Baseline-Mittelwert (SD)	1,19 (1,394)	1,05 (1,137)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,34 (0,074)	-0,30 (0,075)	-0,03 [-0,185; 0,122] 0,684

	Behandlungsgruppen		Vergleich
eDiary - Veränderung gegenüber Baseline (FAS) je Subgruppe	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	Mittelwertdifferenz¹ [95 % KI] p-Wert
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,52 (0,080)	-0,43 (0,080)	-0,10 [-0,271; 0,075] 0,266
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,58 (0,082)	-0,46 (0,082)	-0,12 [-0,303; 0,057] 0,180
Asthmaexazerbationen im Vorjahr ≥ 2			
N'	63	46	
Baseline-Mittelwert (SD)	1,21 (1,299)	1,10 (1,194)	
Woche 8:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,15 (0,108)	-0,36 (0,123)	0,21 [-0,068; 0,483] 0,140
Woche 16:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,17 (0,118)	-0,47 (0,135)	0,30 [-0,010; 0,613] 0,058
Woche 24:			
Mittelwertveränderung (SE) ¹	-0,21 (0,122)	-0,60 (0,139)	0,39 [0,065; 0,712] 0,019 *
¹) Modell: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Region + Baseline-Wert + Baseline-Visite-Interaktion + Behandlung-Visite-Interaktion, Asthmaexazerbationen im Vorjahr * Behandlung + Asthmaexazerbationen im Vorjahr * Behandlung * Visite, <i>within-patient correlation</i> : unstrukturierte Kovarianz-Matrix *: p < 0,05 FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), TIO: Tiotropium 5µg			

Die Subgruppenanalyse nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr zur täglichen Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag zeigt für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO einen signifikanten Interaktions-p-Wert. Signifikante Unterschiede liegen zu Woche 24 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening ≥ 2 zugunsten von IND/GLY/MF vor; die Mittelwertdifferenz [95 %-KI] beträgt 0,39 [0,065; 0,712] Hübe (p = 0,019).

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-22) zeigen die Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert zu Bedarfsmedikation nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr im Studienverlauf.

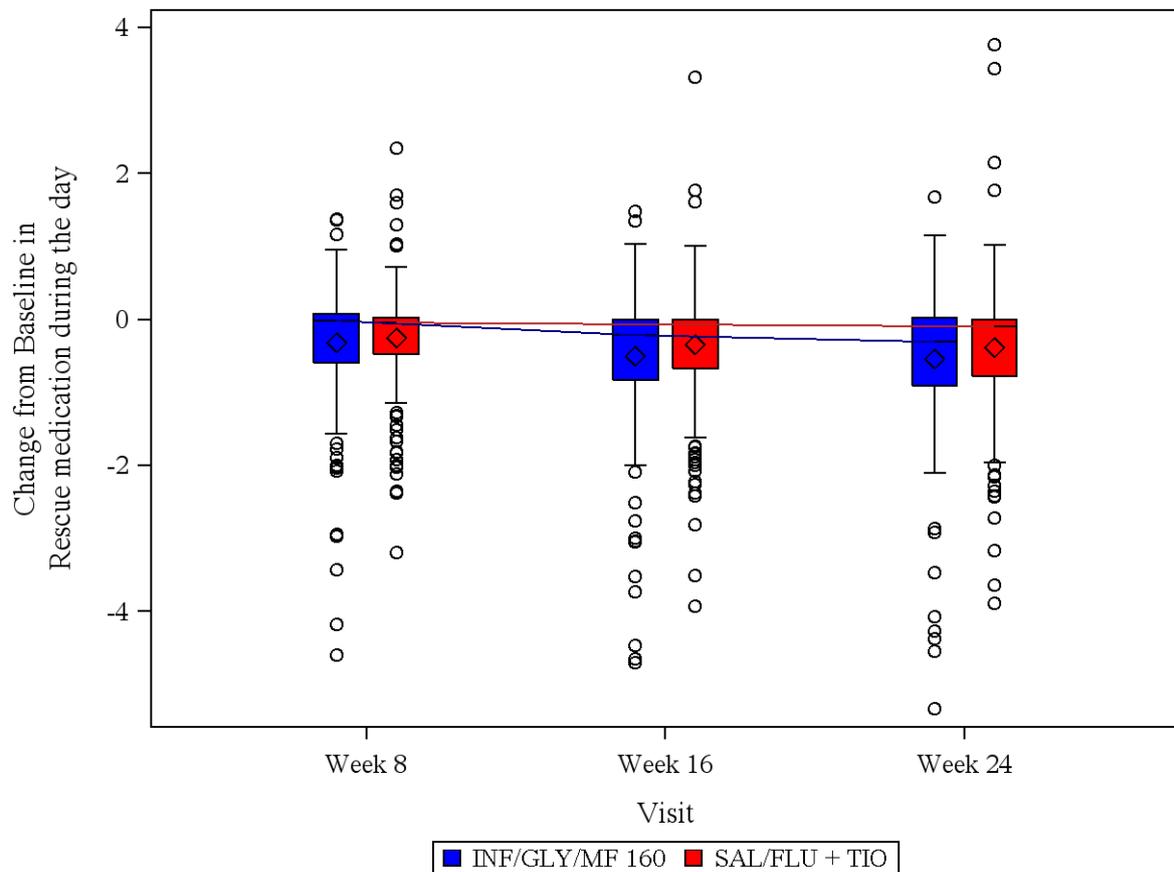


Abbildung 4-21: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening = 1

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5 µg

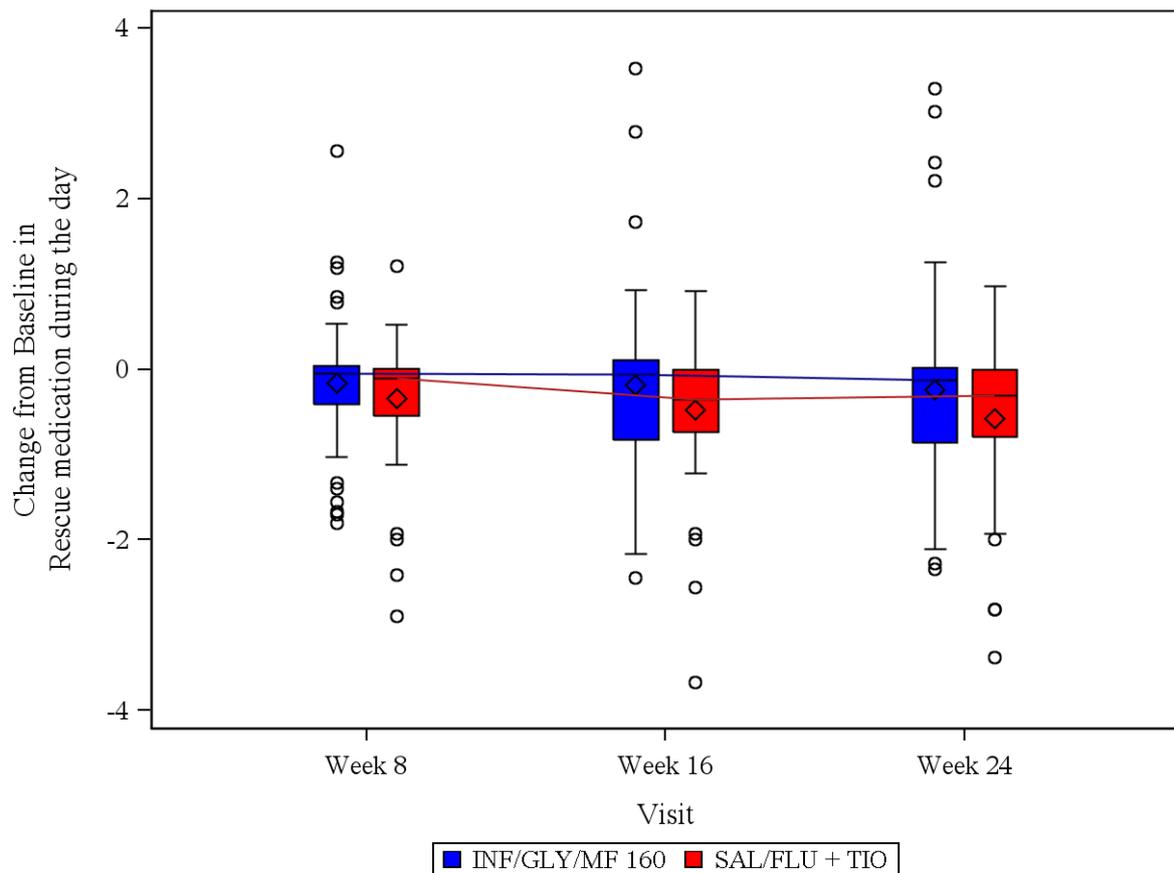


Abbildung 4-22: Box-Plot mit Werten im Studienverlauf – Bedarfsmedikation: Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag (Veränderung gegenüber Baseline) nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening ≥ 2

IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 μg , SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 μg , TIO: Tiotropium 5 μg

4.3.1.3.2.3.2 Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert zum SGRQ nach Alter

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit signifikantem Interaktions-p-Wert: SGRQ – Responderanalyse

dichotomer Wirksamkeits- endpunkt (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert	0,035 *				
Alter = 18–39 Jahre					
N'	40	32			
SGRQ-Responder ³ , n (%)	25 (62,5)	21 (65,6)	0,82 [0,30; 2,25] 0,698	0,95 [0,67; 1,35] 0,783	-0,03 [-0,25; 0,19] 0,783
Alter = 40–64 Jahre					
N'	142	145			
SGRQ-Responder ³ , n (%)	99 (69,7)	76 (52,4)	2,02 [1,23; 3,33] 0,006 *	1,33 [1,10; 1,61] 0,003 *	0,17 [0,06; 0,28] 0,002 *
Alter = ≥ 65 Jahre					
N'	58	47			
SGRQ-Responder ³ , n (%)	34 (58,6)	32 (68,1)	0,63 [0,28; 1,45] 0,279	0,86 [0,64; 1,15] 0,315	-0,09 [-0,28; 0,09] 0,313
Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.					
1) Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + Visite + Region					
2) Anhand der Vierfeldertafel					
3) Verringerung um mind. 4 Punkte					
*: p < 0,05					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, LOCF: <i>last observation carried forward</i> , MF: Mometasonfuroat, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: <i>Odds Ratio</i> , RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg					

Die Subgruppenanalyse nach Alter zum Gesamtscore des SGRQ zeigt in der Responderanalyse für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO einen signifikanten Interaktions-p-Wert. Signifikante Unterschiede liegen für die Subgruppe Alter = 40–64 Jahre zugunsten von IND/GLY/MF vor; das RR [95 %-KI] beträgt 1,33 [1,10; 1,61] (p = 0,003).

4.3.1.3.2.3.3 Ergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert zu UE-Gesamtraten nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr mit signifikantem Interaktions-p-Wert: UE-Gesamtraten – Dichotome Analyse

UE – dichotome Analyse (SAF) je Subgruppe	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
N'	242	232			
N': Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	176	184			
N': Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	66	48			
SUE					
Interaktions-p-Wert	0,022 *				
Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	3 (1,7)	10 (5,4)	0,30 [0,08; 1,12] 0,072	0,31 [0,09; 1,12] 0,074	-0,04 [-0,08; 0,00] 0,054
Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	7 (10,6)	1 (2,1)	5,58 [0,66; 46,93] 0,114	5,09 [0,65; 40,02] 0,122	0,09 [0,00; 0,17] 0,048 *
SUE, ohne asthma-spezifische Ereignisse					
Interaktions-p-Wert	0,041 *				
Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	3 (1,7)	9 (4,9)	0,34 [0,09; 1,27] 0,107	0,35 [0,10; 1,27] 0,109	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,088
Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	6 (9,1)	1 (2,1)	4,70 [0,55; 40,40] 0,159	4,36 [0,54; 35,07] 0,166	0,07 [-0,01; 0,15] 0,087
Schwere UE, ohne asthma-spezifische Ereignisse					
Interaktions-p-Wert	0,021 *				
Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	3 (1,7)	7 (3,8)	0,44 [0,11; 1,72] 0,238	0,45 [0,12; 1,71] 0,239	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,221
Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	10 (15,2)	1 (2,1)	8,39 [1,04; 67,99] 0,046 *	7,27 [0,96; 54,92] 0,054	0,13 [0,04; 0,23] 0,007 *

UE – dichotome Analyse (SAF) je Subgruppe	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	IND/GLY/ MF 160 N=242	SAL/FLU + TIO N=232	OR ¹ [95 % KI] p-Wert	RR ² [95 % KI] p-Wert	RD ² [95 % KI] p-Wert
¹) Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + Asthmaexazerbationen im Vorjahr + Asthmaexazerbationen im Vorjahr * Behandlung ²) Anhand der Vierfeldertafel *: p < 0,05 FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, OR: <i>Odds Ratio</i> , RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, N: Anzahl der Patienten in der Analyse, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SAF: <i>Safety Set</i> , SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5µg, UE: Unerwünschte Ereignisse					

Die Subgruppenanalysen nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr zu den Gesamtraten von SUE, SUE ohne asthma-spezifische Ereignisse und schweren UE ohne asthma-spezifische Ereignisse zeigen für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO signifikante Interaktions-p-Werte. Signifikante Ergebnisse des RR liegen für diese Vergleiche allerdings nicht vor.

4.3.1.3.2.4 Anhebungsregel für Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit signifikantem Interaktions-p-Wert

Die Ergebnisse der Anhebungsregel der Subgruppenanalyse mit signifikantem Interaktions-p-Wert sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.5 Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktions-p-Wert – RCT

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, werden in Anhang 4-H dargestellt. Die Darstellung erfolgt unverändert als Ausgabe der Statistiksoftware. Im Anhang 4-H werden alle Subgruppenanalysen vollständig, d. h. sowohl solche mit signifikantem Interaktionsterm, die bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben sind, als auch solche für die der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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 4-81: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ARGON	nein	ja	nein	ja [61, 62]	ja [56-60]	ja [63] ^e
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p> <p>e: Zusätzlich zu den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche wurde am 19.06.2020 die relevante Publikation Gessner <i>et al.</i> 2020 per Handsuche als <i>journal pre-proof</i> identifiziert.</p>						

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-82: 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
Nicht zutreffend.					

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 drei 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 4-83: 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>	•		•	•
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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 4-85: 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>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-86: 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.	

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4-87: 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>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

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 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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 4-90: 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>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

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 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF wurde eine RCT (Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV) eingeschlossen. Entsprechend den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 sind die Daten der eingeschlossenen Studie (ARGON) aufgrund der Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation geeignet. Außerdem sind die Ergebnisse repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Die im Dossier dargestellte Datenlage erlaubt somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von IND/GLY/MF gegenüber der zVT.

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Die Studiendauer der eingeschlossenen RCT (ARGON) betrug 24 Wochen und war zudem ausreichend groß, um den Zusatznutzen von IND/GLY/MF zu beurteilen. In die ARGON-Studie wurden insgesamt 1425 Patienten eingeschlossen, 50,0 % davon waren Patienten, deren Asthma mit hochdosierten ICS und LABA nicht adäquat kontrolliert ist und bei denen mindestens eine Exazerbation aufgetreten ist. Diese Patienten entsprechen somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF. Die für dieses vorliegende Dossier relevante Intervention (IND/GLY/MF 160) wurde bei 242 Patienten angewendet; die zVT im Kontrollarm (SAL/FLU + TIO) erhielten 232 Patienten. Trotz des nur teilverblindeten Studiendesigns der ARGON war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig; die Studienqualität ist somit hoch. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete und sonstige durch die subjektive Wahrnehmung des Patienten beeinflusste Endpunkte aufgrund des teilverblindeten Studiendesigns zwar als hoch eingestuft, allerdings mildern verschiedene Aspekte, wie die hohen Rücklaufquoten, die Verblindung der Datenanalysten, sowie das niedrige Verzerrungspotential auf Patientenebene das Verzerrungspotential der patientenberichteten Endpunkte weitgehend ab. Alle anderen Endpunkte haben ein ausschließlich niedriges Verzerrungspotential. Insgesamt sind alle für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft der herangezogenen Studie sehr hoch und damit für eine valide gesamthafte Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von IND/GLY/MF uneingeschränkt geeignet. Obwohl eine mögliche Verzerrung durch die von Patienten selbst berichteten Endpunkte in dem teilverblindeten Studiendesign der Studie ARGON nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, wird, ein Hinweis für einen Zusatznutzen von IND/GLY/MF für alle Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF beansprucht.

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.

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von IND/GLY/MF, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, für erwachsene Patienten deren Asthma mit hochdosierten ICS/LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr Exazerbationen aufgetreten sind, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der in der Verfo des G-BA festgelegten Endpunktkategorien. Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bewertung auf Ebene der Endpunktkategorien sowie die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von IND/GLY/MF.

Die Nutzenbewertung von IND/GLY/MF erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie ARGON.

Bei der ARGON-Studie (Patienten: N = 1425, bewertungsrelevante Population: N = 474) handelt es sich um eine nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung aufgesetzte Phase-IIIb-Studie. Sie ist eine multizentrische, teilverblindete, parallele, randomisierte, kontrollierte Studie. Primäres Ziel war es die Nichtunterlegenheit im Endpunkt AQLQ-S entweder von IND/GLY/MF 80 (mittlere Dosis) oder IND/GLY/MF 160 (hohe Dosis) im Vergleich zu einer freien Kombination aus SAL/FLU + TIO zu zeigen. Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der Anforderungen der frühen Nutzenbewertung werden für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte für die bewertungsrelevante Population (erwachsene Patienten deren Asthma mit hochdosierten ICS/LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Exazerbationen aufgetreten sind), für den Vergleich zwischender zugelassenen Hochdosis IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO herangezogen.

Um dem deutschen Versorgungskontext bestmöglich zu entsprechen, durften die Patienten in der ARGON-Studie eine stabile Therapie mit antiasthmatischen Wirkstoffen zur Langzeitbehandlung während der Studie weiterführen. So durften die Patienten beispielsweise eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei stabiler Dosierung von drei Monaten vor Screening besitzen. Darüber hinaus war es in der Studie ausdrücklich erlaubt, die Begleittherapie unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Symptomatik und gemäß den Leitlinien zu eskalieren oder zu deeskalieren; eine Eskalation durfte auch durch Hinzunahme einer weiteren Erhaltungstherapie erfolgen. Zudem wurde ein relevanter Anteil der Patienten der bewertungsrelevanten Population der ARGON-Studie an deutschen Studienzentren behandelt und diese wiesen eine hohe Vergleichbarkeit der demographischen und asthma-spezifischen Charakteristika im Vergleich zur gesamten bewertungsrelevanten Population auf. Es ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Vergleichstherapie der Patienten der ARGON-Studie war die Kombinationstherapie aus SAL/FLU + TIO. SAL/FLU + TIO ist eine Therapie aus hochdosiertem ICS und LABA und LAMA. Die Vergleichstherapie der ARGON entspricht daher für die bewertungsrelevante Population der vom G-BA festgelegten zVT (in der schriftlichen Mitteilung zur Änderung der zVT definiert als „Teilpopulation b“). Somit kann die ARGON-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens von IND/GLY/MF für alle Patienten im Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Aufgrund der hohen Evidenzstufe und guten Studienqualität der herangezogenen Studie ARGON, sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte und des überwiegend niedrigen Verzerrungspotentials ist die Aussagekraft der Nachweise als sehr hoch einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Zudem können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von IND/GLY/MF gegenüber der zVT SAL/FLU + TIO für die bewertungsrelevante Population der Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr Exazerbationen aufgetreten sind, im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit, wobei der Fokus dabei insbesondere auf den Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegt, wie folgt:

Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse der primären und präspezifizierten Analysen mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von IND/GLY/MF für Patienten der bewertungsrelevanten Population ist in Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-93: Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache		
Dichotome Analyse		
Anzahl der Todesfälle	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Morbidität		
ACQ-5		
Responderanalyse		
ACQ-5-Score	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
ACQ-5-Score	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Asthmaexazerbationen		
Time-to-Event-Analyse		
Schwere sowie jegliche Asthmaexazerbationen	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Annualisierte Rate		
Schwere sowie jegliche Asthmaexazerbationen	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Asthmasymptome		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	Mittelwertdifferenz: 5,78 [-1,005; 12,561] [0,797; 10,760] p = 0,095 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Bedarfsbehandlung		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
Bedarfsbehandlung	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
FEV1 zum Talspiegel		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
FEV1	Mittelwertdifferenz: 0,06 [-0,011; 0,133] [0,008; 0,114] p = 0,097 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Lebensqualität		
AQLQ-S		
Responderanalyse		
Gesamtscore	RR: 1,11 [0,97; 1,27] [1,01; 1,23] p = 0,113 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
AQLQ-S-Scores	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
SGRQ		
Responderanalyse		
Gesamtscore	RR: 1,14 [0,99; 1,32] [1,03; 1,27] p = 0,070 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair[®] Breezhaler[®])

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
SGRQ-Scores	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Nebenwirkungen		
UE		
Dichotome Analyse		
Gesamtraten	Es liegen keine signifikanten Unterschiede im RR vor.	kein erhöhtes Schadenspotenzial
UE nach SOC und PT		
SUE nach SOC und PT		
Schwere UE nach SOC und PT		
AESI		
<p>In dieser Zusammenfassung werden alle signifikanten Ergebnisse für das RR, das <i>Rate Ratio</i>, das HR und die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 dargestellt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Effektschätzer mit signifikantem Unterschied zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO.</p> <p>²) Für Endpunkte, auf die Anhebungsregel angewendet wird, wird zusätzlich das 85 %-KI angegeben.</p> <p>³) Gemäß des IQWiG Berichts Nr. 638 „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ kann unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, FEV1: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>), FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, HR: <i>Hazard Ratio</i>, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>, SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5µg, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

Mortalität

Tod jeglicher Ursache

In der bewertungsrelevanten Population trat ein Todesfall in der Kontrollgruppe auf. Signifikante Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich des Endpunktes Tod jeglicher Ursache bestehen daher nicht.

Fazit zur Mortalität

Da keine Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich der Mortalität bestehen, ist der Zusatznutzen von IND/GLY/MF in dieser Endpunktkategorie nicht belegt.

Morbidität

Unterschiede in der Morbidität wurden in der ARGON-Studie mittels folgender patienten-relevanter Endpunkte erhoben: „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“, „Exazerbationen“, „Asthmasymptome anhand des *eDiary*“, „Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary*“ und „Lungenfunktion anhand der FEV1“. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Endpunkte werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Asthmakontrolle anhand des ACQ-5

In Bezug auf die Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 ist kein relevanter statistisch signifikanter Unterschied von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO zu beobachten. Die Mittelwertdifferenz zu Woche 16 des ACQ-5-Scores zeigt zwar eine signifikante Verbesserung zugunsten von IND/GLY/MF, allerdings bleibt der signifikante Unterschied nicht über die gesamte Studiendauer bestehen. Zu Woche 24 zeigen sich keine Unterschiede. Signifikante Unterschiede in der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte erreicht haben, bestehen ebenfalls nicht.

Exazerbationen

Exazerbationen unterschiedlichen Schweregrades (mild, moderat, schwer) treten in den Behandlungsarmen ungefähr gleich häufig auf. Sowohl in der Time-to-Event-Analyse als auch bei der Analyse der annualisierten Raten bestehen bei der Behandlung mit IND/GLY/MF keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von schweren Exazerbationen im Vergleich zu SAL/FLU + TIO.

Asthmasymptome anhand des eDiary

Die Auswertung des *eDiary* in Bezug auf die Asthmasymptome zeigt signifikante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Der Vorteil zeigt sich in der Auswertung des Anteils der Tage ohne Asthmasymptome überhaupt. Die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 kommt (nach Anwendung der Anhebungsregel) zu folgendem signifikanten Ergebnis: Die Mittelwertdifferenz [85 %-KI] zum Anteil der Tage ohne Asthmasymptome beim Vergleich von IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO beträgt 5,78 [0,797; 10,760] ($p = 0,095$). Der Effekt ist über die gesamte Behandlungsdauer konsistent. Die Patienten mit der IND/GLY/MF-Behandlung zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Verbesserung der durch das *eDiary* bestimmten Asthmasymptome. Da die Dokumentationsrate für diesen Endpunkt bei etwa 70 % der Patienten zwischen 70 % und 100 % lag, kann er uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des eDiary

Zum Gebrauch von Bedarfsmedikation liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Der Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation sowie die tägliche Anzahl der Hübe an Bedarfsmedikation lagen in den Behandlungsgruppen auf ähnlichem Niveau. Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bestehen daher nicht.

Lungenfunktion anhand der FEV1 zum Talspiegel

Bei der Lungenfunktion besteht ein Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF. Die Veränderung des FEV1 zum Talspiegel zeigt (nach Anwendung der Anhebungsregel) zum Ende der Studie (Woche 24) signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit IND/GLY/MF 160 und der Kontrollbehandlung mit SAL/FLU + TIO. Die Mittelwertdifferenz [85 %-KI] beträgt 0,06 [0,008; 0,114] Liter ($p = 0,097$). Signifikante Veränderungen zu anderen Erhebungszeitpunkten bestehen nicht. Die Patienten im IND/GLY/MF 160-Arm zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Verbesserung ihrer Lungenfunktion.

Fazit zur Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität bestehen überwiegend Vorteile für die Behandlung mit IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Diese konnten in den Endpunkten Asthmasymptome anhand des eDiary und der FEV1 gezeigt werden. Nachteile für IND/GLY/MF bestehen nicht. Daher wird in der Endpunktkategorie Morbidität im Vergleich zu SAL/FLU + TIO ein geringer Zusatznutzen für IND/GLY/MF beansprucht.

Lebensqualität

Lebensqualität anhand des AQLQ-S

In Bezug auf die asthmabezogene Lebensqualität anhand des AQLQ-S zu Woche 24 besteht (nach Anwendung der Anhebungsregel) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Das RR [85 %-KI] der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte im Gesamtscore erreicht haben, beträgt 1,11 [1,01; 1,23] ($p = 0,113$). Somit bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Lebensqualität, erhoben über den AQLQ-S, für IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Die Rücklaufquoten für den AQLQ-S lagen bei > 90 %, daher kann dieser Endpunkt uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Lebensqualität anhand des SGRQ

In Bezug auf die Lebensqualität anhand des SGRQ zu Woche 24 besteht (nach Anwendung der Anhebungsregel) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Das RR [85 %-KI] der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Gesamtscore erreicht haben, beträgt 1,14 [1,03; 1,27] ($p = 0,070$). Somit bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Lebensqualität, erhoben über den SGRQ, für IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Die Rücklaufquoten für den SGRQ lagen bei > 90 %, daher kann dieser Endpunkt uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Fazit zur Lebensqualität

Die beiden asthmaspezifischen Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität, der AQLQ-S und der SGRQ, zeigen konsistente Effekte zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Diese statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte bestehen in der mit validierten MIDs durchgeführten Responderanalysen für die Anteile der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben. Zudem liegt eine Rücklaufquote von > 90 % für beide Fragebögen vor. Daher wird aufgrund der konsistenten positiven Effekte von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO ein geringer Zusatznutzen für IND/GLY/MF beansprucht.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von IND/GLY/MF ist in Bezug auf die UE-Endpunkte mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es in den Gesamtraten der UE keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich jeglicher UE, schwerer UE und SUE. Auch die Darstellung der UE nach SOC und PT zeigen im RR der dichotomen Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede von IND/GLY/MF im Vergleich zur Kontrollgruppe mit SAL/FLU + TIO. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren selten und traten mit einer ähnlichen Häufigkeit in den Studienarmen auf. Auch war das Auftreten der AESI in den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit zeigen somit, dass IND/GLY/MF ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Fazit zu Nebenwirkungen

Es bestehen hinsichtlich des Auftretens von UE und Nebenwirkungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO und beide Behandlungen waren gleichermaßen sicher und gut verträglich. Für IND/GLY/MF besteht kein erhöhtes Schadenspotenzial.

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen

Es liegen keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen vor, sodass auf eine weitere Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen verzichtet wird.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF

Die Behandlung mit IND/GLY/MF verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mit den etablierten und validierten Fragebögen AQLQ-S und SGRQ erhoben. In diesen Fragebögen bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT. Die Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT zeigen sich insbesondere in der mit validierten asthma-spezifischen MIDs durchgeführten Responderanalysen für die Anteile der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben (AQLQ-S-Responder: Erhöhung um mind. 0,5 Punkte, SGRQ-Responder: Verringerung um mind. 4 Punkte). Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF erfahren daher eine klare Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung mit IND/GLY/MF im Vergleich zur Standardtherapie der Kontrollgruppe.

Die Behandlung mit IND/GLY/MF reduziert die asthmabezogene Morbidität

Die asthmabezogene Morbidität wurde in der Studie im Wesentlichen über die im *eDiary* berichteten Asthmasymptome, die Lungenfunktion, ermittelt durch die FEV1, die Asthmaexazerbationen und den ACQ-5 ausgewertet. Die Auswertung der Anteile der Tage ohne Asthmasymptome anhand des *eDiary* zeigt signifikante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT. Diese bestehenden Vorteile werden zudem durch die positiven Ergebnisse in der Lungenfunktion, ermittelt durch die FEV1, unterstützt, die zeigen, dass IND/GLY/MF die Lungenfunktion von Asthmapatienten verbessert, langanhaltend aufrechterhält und dadurch Symptome positiv beeinflusst werden. Obwohl bei Asthmaexazerbationen und im ACQ-5 keine Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT festzustellen sind, zeigen Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF in der Gesamtschau dennoch klare Verbesserungen der Asthmasymptomatik durch die Behandlung mit IND/GLY/MF.

IND/GLY/MF zeigt ein gutes Sicherheitsprofil

IND/GLY/MF ist gut verträglich. In der Studie ARGON traten in Bezug auf UE keine wesentlichen Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und der zVT auf. Beide Behandlungen waren in der Studie gleichermaßen sicher und zeigten nur eine geringe Anzahl an UE und Nebenwirkungen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit daher, dass IND/GLY/MF ein gutes Sicherheitsprofil aufweist und für die Behandlung mit IND/GLY/MF im gesamten Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF kein erhöhtes Schadenspotenzial besteht.

Zusatznutzenanspruch für IND/GLY/MF

Aufgrund der vorliegenden positiven Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT und durch die hohe Aussagekraft der

herangezogenen Studie (ARGON) wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF beansprucht.

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 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, deren Asthma mit hochdosiertem ICS und LABA als Erhaltungstherapie nicht adäquat kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind	gering
ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>), LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)	

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. Im vorliegenden Dossier wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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. Im vorliegenden Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Im vorliegenden Dossier wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

4.6 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. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 3. Auflage, Version 1. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
2. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair® Breezhaler®; Fachinformation. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2017-B-080, QVM149 - Fixdosiskombination aus Mometasonfuroat, Indacaterolactetat und Glycopyrroniumbromid zur Erhaltungstherapie des Asthma bei Erwachsenen, deren Asthma nicht adäquat mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist. - VERTRAULICH.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 16.11.2019]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV: Therapiehinweise [Zugriff: 16.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-586/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-03-11.pdf.
7. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR (1999): Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*; 14(4):902-7.
8. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Stahl E (2005): Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*; 99(5):553-8.
9. Global Initiative for Asthma (GINA) (2019): Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
10. Wyrwich KW, Khan SA, Navaratnam P, Nolte H, Gates DF, Jr. (2011): Validation and agreement across four versions of the asthma control questionnaire in patients with persistent asthma. *Respiratory medicine*; 105(5):698-712.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Reslizumab. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/#beschluesse>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Benralizumab. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/#beschluesse>.
13. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma - CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma>.
14. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criece CP, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-009.html>.
15. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 141(1):110-6. e7.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 – Mepolizumab. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/216/#beschluesse>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Mepolizumab. [Zugriff: 08.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/216/#beschluesse>.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Benralizumab. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/#beschluesse>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Reslizumab. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/#beschluesse>.
20. Clark M, Martin S, Svedsater H, Dale P, Jacques L (2015): Measurement properties of an asthma symptom and rescue medication use diary. *Journal of Asthma*; 52(1):88-97.
21. Novartis (2017): eDiary - ERT - Patient Card AM3 - Instructions for Study CQVM149B2306.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-080, QVM149 - Fixdosiskombination aus Mometasonfuroat, Indacaterolactetat und Glycopyrroniumbromid zur Erhaltungstherapie des Asthma bei Erwachsenen, deren Asthma nicht adäquat mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist. - VERTRAULICH.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). [Zugriff: 16.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2111/DMP-A-RL_2020-03-27_iK-2020-04-08.pdf.
24. Deutsche Lungenstiftung e.V.: Peakflow-Protokoll & Asthma-Tagebuch. [Zugriff: 16.05.2020]. URL: <https://www.lungenaerzte-im-netz.de/krankheiten/asthma-bronchiale/patientenschulung/peakflow-protokoll-asthma-tagebuch/>.
25. AOK Patiententagebuch für Asthmatiker. [Zugriff: 16.05.2020]. URL: https://www.aok.de/pk/fileadmin/user_upload/Universell/05-Content-PDF/asthma-tagebuch-anleitung.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2008): Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag, Abschlussbericht, Auftrag A07-01, Version 1.0, Stand: 05.09.2008. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a07-01-fixe-kombinationen-aus-kortikosteroiden-und-lang-wirksamen-beta-2-rezeptor-agonisten-zur-inhalativen-anwendung-bei-patienten-mit-asthma-bronchiale-ergaenzungsauftrag.1114.html>.
27. Crieé C, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, et al. (2015): Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*; 69:147-64.
28. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. (2005): Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*; 26(2):319-38.

29. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. (2005): Interpretative strategies for lung function tests. *European respiratory journal*; 26(5):948-68.
30. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. (2007): Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*; 132(4):1151-61.
31. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR (1999): Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*; 115(5):1265-70.
32. Everhart RS, Smyth JM, Santuzzi AM, Fiese BH (2010): Validation of the Asthma Quality of Life Questionnaire with momentary assessments of symptoms and functional limitations in patient daily life. *Respiratory care*; 55(4):427-32.
33. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE (1994): Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of clinical epidemiology*; 47(1):81-7.
34. Upton J, Lewis C, Humphreys E, Price D, Walker S (2016): Asthma-specific health-related quality of life of people in Great Britain: A national survey. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 53(9):975-82.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-041, QVM149B zur Behandlung des schweren Asthma - VERTRAULICH.
36. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK (1992): Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*; 47(2):76-83.
37. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE (1993): Measuring quality of life in asthma. *The American review of respiratory disease*; 147(4):832-8.
38. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD (2002): Using the standard error of measurement to identify important changes on the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*; 11(1):1-7.
39. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, et al. (2012): Asthma outcomes: quality of life. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 129(3 Suppl):S88-123.
40. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2017): Clinical Review Benralizumab. [Zugriff: 16.12.2019]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761070Orig1s000MedR.pdf.
41. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. (2015): Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 136(4):914-22.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 Fluticasonfuroat/Vilanterol. [Zugriff:

- 16.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/345/#beschluesse>.
43. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM (1991): The St George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory medicine*; 85 Suppl B:25-31.
 44. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P (1992): A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *The St. George's Respiratory Questionnaire. The American review of respiratory disease*; 145(6):1321-7.
 45. Jones PW (2002): Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*; 19(3):398-404.
 46. Jones PW, Forde Y (2009): *St George's Respiratory Questionnaire Manual*. [Zugriff: 06.01.2020]. URL: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRO_download/SGRO%20Manual%20June%202009.pdf.
 47. Bae YJ, Kim YS, Park CS, Lee YS, Chang YS, Cho YS, et al. (2011): Reliability and validity of the St George's Respiratory Questionnaire for asthma. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*; 15(7):966-71.
 48. Nelsen L, Cockle S, Kimel M, Albers FC, Jones P (2016): Quantitative Validity of the Sgrq in Patients with Severe Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 137(2):AB204.
 49. Nelsen LM, Kimel M, Murray LT, Ortega H, Cockle SM, Yancey SW, et al. (2017): Qualitative evaluation of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe asthma. *Respiratory medicine*; 126:32-8.
 50. Nelsen LM, Vernon M, Ortega H, Cockle SM, Yancey SW, Brusselle G, et al. (2017): Evaluation of the psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe asthma. *Respiratory medicine*; 128:42-9.
 51. Jones PW (1994): Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. *Nedocromil Sodium Quality of Life Study Group. Eur Respir J*; 7(1):55-62.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-291, Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat - VERTRAULICH.
 53. Novartis (2020): Statistical Analysis Plan - QVM149 (Fixed-dose combination of indacaterol acetate/ glycopyrronium bromide and mometasone furoate) - CQVM149B2306 (ARGON) - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone +tiotropium in patients with uncontrolled asthma - VERTRAULICH.
 54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 638, Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. [Zugriff: 31.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
 55. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE (2007): Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respiratory medicine*; 101(3):481-9.
 56. Novartis Pharmaceuticals (2017): CQVM149B2306 2017-000136-34 (EudraCT Number) - A Multicenter, Partially-Blinded, Randomized, 24-Week, Parallel-Group,

- Non-Inferiority, Open-Label Active Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of qvm149 With a Free Triple Combination of Salmeterol/Fluticasone + Tiotropium in Patients With Uncontrolled Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03158311). Stand des Eintrags: 28.04.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03158311>
57. Novartis Pharma AG (2017): CQVM149B2306 - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma - EU-CTR (2017-000136-34). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000136-34
58. Novartis Healthcare Private Limited (2018): CQVM149B2306, Version 02 dated 16 Nov 2017 NCT03158311 - A multicenter, partially blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone plus tiotropium in patients with uncontrolled asthma - Argon - WHO ICTRP (CTRI/2018/08/015281). Stand des Eintrags: 19.05.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015281>
59. Novartis Pharma AG (2017): CQVM149B2306 - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma - WHO ICTRP (EUCTR2017-000136-34-CZ). Stand des Eintrags: 25.11.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000136-34-CZ>
60. Novartis Pharma AG (2018): 2017-000136-34-GR CQVM149B2306 - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma - WHO ICTRP (EUCTR2017-000136-34-GR). Stand des Eintrags: 10.12.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000136-34-GR>
61. Novartis (2018): Clinical Study Report - QVM149 (Fixed-dose combination of indacaterol acetate/ glycopyrronium bromide and mometasone furoate) - CQVM149B2306 (ARGON) - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone +tiotropium in patients with uncontrolled asthma - VERTRAULICH.
62. Novartis (2020): Clinical Study Report - QVM149 (Fixed-dose combination of indacaterol acetate/ glycopyrronium bromide and mometasone furoate) - Amendment 01 to CQVM149B2306 (ARGON) - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone +tiotropium in patients with uncontrolled asthma - VERTRAULICH.
63. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, et al. (2020): Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with

- uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Respiratory medicine;106021.
64. GlaxoSmithKline Trading Services Limited (2015): Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen; Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 65. Teva B.V. (2016): CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 66. Astra Zeneca AB (2018): Fasenra[®] 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Fasenra[®] 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 67. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.03.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 68. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.03.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 69. Novartis Europharm Limited (2005): Xolair[®] 75 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 70. Global Initiative for Asthma (GINA) (2017): Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
 71. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1999): Viani Diskus; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 72. Boehringer Ingelheim International GmbH (2007): Spiriva[®] Respimat[®]; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 73. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. (2012): Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med; 367(13):1198-207.
 74. Brannath W, Bretz F, Maurer W, Sarkar S (2009): Trimmed weighted Simes' test for two one-sided hypotheses with arbitrarily correlated test statistics. Biometrical journal Biometrische Zeitschrift; 51(6):885-98.
 75. Kenward MG, Roger JH (1997): Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. Biometrics; 53(3):983-97.
 76. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (2013): Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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 Woche 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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² 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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.06.2020	
Zeitsegment	1974 bis 15. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [5] – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp indacaterol/	1.465
2	indacaterol*.mp.	1.765
3	(Arcapta* or Hirobriz* or Onbrez* or Oslif*).mp.	157
4	(qab 149 or qab?149).mp.	42
5	IND.mp.	7.326
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	8.849
7	exp glycopyrronium/	1.566
8	glycopyrr*.mp.	7.317
9	(Enurev* or Lonhala* or Seebri* or Tovanor*).mp.	81
10	(ad 237 or ad?237).mp.	16
11	(ahr 504 or ahr?504).mp.	4
12	("drm 04" or drm?04).mp.	11
13	(nva 237 or nva?237).mp.	155
14	("pt 001" or pt?001).mp.	53
15	(chf 5259 or chf?5259).mp.	10
16	GLY.mp.	38.183
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	45.269
18	exp mometasone furoate/	4.931
19	mometason*.mp.	5.148
20	(Asmanex* or Elovent*).mp.	160
21	(sch 32088 or sch?32088).mp.	8
22	MF.mp.	27.456
23	18 or 19 or 20 or 21 or 22	32.220
24	6 and 17 and 23	67
25	exp glycopyrronium bromide plus indacaterol/	419
26	(Ultibro* or Ulunar* or Utibron* or Xoterna*).mp.	58
27	(qva 149 or qva?149).mp.	247
28	(IND?GLY or GLY?IND).mp.	1

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.06.2020	
Zeitsegment	1974 bis 15. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [5] – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
29	25 or 26 or 27 or 28	497
30	23 and 29	27
31	exp indacaterol plus mometasone furoate/	12
32	Atectura*.mp.	0
33	(qmf 149 or qmf?149).mp.	25
34	(IND?MF or MF?IND).mp.	1
35	31 or 32 or 33 or 34	32
36	17 and 35	14
37	Enerzair*.mp.	0
38	(qvm 149 or qvm?149).mp.	3
39	(IND?GLY?MF or IND?MF?GLY or GLY?IND?MF or GLY?MF?IND or MF?IND?GLY or MF?GLY?IND).mp.	0
40	37 or 38 or 39	3
41	24 or 30 or 36 or 40	69
42	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.794.480
43	41 and 42	30

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.06.2020	
Zeitsegment	1946 bis 15. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [5] – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	indacaterol*.mp.	478
2	(Arcapta* or Hirobriz* or Onbrez* or Oslif*).mp.	19
3	(qab 149 or qab?149).mp.	2
4	IND.mp.	4.277
5	1 or 2 or 3 or 4	4.693
6	exp Glycopyrrolate/	1.025
7	glycopyrr*.mp.	1.599
8	(Enurev* or Lonhala* or Seebri* or Tovonor*).mp.	25
9	(ad 237 or ad?237).mp.	4
10	(ahr 504 or ahr?504).mp.	4
11	("drm 04" or drm?04).mp.	2
12	(nva 237 or nva?237).mp.	32
13	("pt 001" or pt?001).mp.	47
14	(chf 5259 or chf?5259).mp.	1
15	GLY.mp.	35.166
16	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	36.743
17	exp Mometasone Furoate/	765
18	mometason*.mp.	1.111
19	(Asmanex* or Elovent*).mp.	6
20	(sch 32088 or sch?32088).mp.	5
21	MF.mp.	16.138
22	17 or 18 or 19 or 20 or 21	17.043
23	5 and 16 and 22	3
24	(Ultibro* or Ulunar* or Utibron* or Xoterna*).mp.	8
25	(qva 149 or qva?149).mp.	49
26	(IND?GLY or GLY?IND).mp.	1
27	24 or 25 or 26	56
28	22 and 27	0
29	Atectura*.mp.	0

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.06.2020	
Zeitsegment	1946 bis 15. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [5] – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
30	(qmf 149 or qmf?149).mp.	6
31	(IND?MF or MF?IND).mp.	0
32	29 or 30 or 31	6
33	16 and 32	1
34	Enerzair*.mp.	0
35	(qvm 149 or qvm?149).mp.	0
36	(IND?GLY?MF or IND?MF?GLY or GLY?IND?MF or GLY?MF?IND or MF?IND?GLY or MF?GLY?IND).mp.	0
37	34 or 35 or 36	0
38	23 or 28 or 33 or 37	4
39	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	907.360
40	38 and 39	2

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	16.06.2020	
Zeitsegment	Nicht eingeschränkt	
Suchfilter	Nur klinische Studien (<i>Trials</i>) in #39	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	indacaterol*	797
2	Arcapta* or Hirobriz* or Onbrez* or Oslif*	21
3	“qab 149” or qab*149	72
4	IND	1.150
5	#1 or #2 or #3 or #4	1.780
6	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	468
7	glycopyrr*	1.686
8	Enurev* or Lonhala* or Seebri* or Tovonor*	24
9	“ad 237” or ad*237	3
10	“ahr 504” or ahr*504	0

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	16.06.2020	
Zeitsegment	Nicht eingeschränkt	
Suchfilter	Nur klinische Studien (<i>Trials</i>) in #39	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	"drm 04" or drm*04	11
12	"nva 237" or nva*237	159
13	"pt 001" or pt*001	36
14	"chf 5259" or chf*5259	17
15	GLY	527
16	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	2.083
17	MeSH descriptor: [Mometasone Furoate] explode all trees	398
18	mometason*	1319
19	Asmanex* or Elovent*	24
20	"sch 32088" or sch*32088	7
21	MF	11.059
22	#17 or #18 or #19 or #20 or #21	12.086
23	#5 and #16 and #22	25
24	Ultibro* or Ulunar* or Utibron* or Xoterna*	23
25	"qva 149" or qva*149	257
26	IND*GLY or GLY*IND	132
27	#24 or #25 or #26	391
28	#22 and #27	2
29	Aectura*	0
30	"qmf 149" or qmf*149	34
31	IND*MF or MF*IND	11
32	#29 or #30 or #31	43
33	#16 and #32	8
34	Enerzair*	0
35	"qvm 149" or qvm*149	15
36	IND*GLY*MF or IND*MF*GLY or GLY*IND*MF or GLY*MF*IND or MF*IND*GLY or MF*GLY*IND	4
37	#34 or #35 or #36	19
38	#23 or #28 or #33 or #37	29
39	<i>Trials</i> in #38	22

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.06.2020
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	<p>((indacaterol OR Arcapta OR Hirobriz OR Onbrez OR Oslif OR “qab 149” OR qab-149 OR qab149 OR IND) AND (glycopyrronium OR glycopyrrolate OR Enurev OR Lonhala OR Seebri OR Tovanor OR “ad 237” OR ad-237 OR ad237 OR “ahr 504” OR ahr-504 OR ahr504 OR "drm 04" OR drm-04 OR drm04 OR “nva 237” OR nva-237 OR nva237 OR "pt 001" OR pt-001 OR pt001 OR “chf 5259” OR chf-5259 OR chf5259 OR GLY) AND (mometasone OR Asmanex OR Elovent OR “sch 32088” OR sch-32088 OR sch32088 OR MF)) OR ((Ultibro OR Ulunar OR Utibron OR Xoterna OR “qva 149” OR qva-149 OR qva149 OR IND/GLY OR GLY/IND) AND (mometasone OR Asmanex OR Elovent OR “sch 32088” OR sch-32088 OR sch32088 OR MF)) OR ((Aectura OR “qmf 149” OR qmf-149 OR qmf149 OR IND/MF OR MF/IND) AND (glycopyrronium OR glycopyrrolate OR Enurev OR Lonhala OR Seebri OR Tovanor OR “ad 237” OR ad-237 OR ad237 OR “ahr 504” OR ahr-504 OR ahr504 OR "drm 04" OR drm-04 OR drm04 OR “nva 237” OR nva-237 OR nva237 OR "pt 001" OR pt-001 OR pt001 OR “chf 5259” OR chf-5259 OR chf5259 OR GLY)) OR Enerzair OR “qvm 149” OR qvm-149 OR qvm149 OR IND/GLY/MF OR IND/MF/GLY OR GLY/IND/MF OR GLY/MF/IND OR MF/IND/GLY OR MF/GLY/IND</p>
Treffer	10

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.06.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<p>((indacaterol* OR Arcapta* OR Hirobriz* OR Onbrez* OR Oslif* OR “qab 149” OR qab*149 OR IND)</p> <p>(glycopyrr* OR Enurev* OR Lonhala* OR Seebri* OR Tovanor* OR “ad 237” OR ad*237 OR “ahr 504” OR ahr*504 OR "drm 04" OR drm*04 OR “nva 237” OR nva*237 OR "pt 001" OR pt*001 OR “chf 5259” OR chf*5259 OR GLY)</p> <p>(mometason* OR Asmanex OR Elovent OR “sch 32088” OR sch*32088 OR MF))</p> <p>OR</p> <p>((Ultibro* OR Ulunar* OR Utibron* OR Xoterna* OR “qva 149” OR qva*149 OR IND*GLY OR GLY*IND)</p> <p>(mometason* OR Asmanex* OR Elovent* OR “sch 32088” OR sch*32088 OR MF))</p> <p>OR</p> <p>((Aectura* OR “qmf 149” OR qmf*149 OR IND*MF OR MF*IND)</p> <p>(glycopyrr* OR Enurev* OR Lonhala* OR Seebri* OR Tovanor* OR “ad 237” OR ad*237 OR “ahr 504” OR ahr*504 OR "drm 04" OR drm*04 OR “nva 237” OR nva*237 OR "pt 001" OR pt*001 OR “chf 5259” OR chf*5259 OR GLY))</p> <p>OR</p> <p>Energair* OR “qvm 149” OR qvm*149 OR IND*GLY*MF OR IND*MF*GLY OR GLY*IND*MF OR GLY*MF*IND OR MF*IND*GLY OR MF*GLY*IND</p>
Treffer	102

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	16.06.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	indacaterol* AND glycopyrr* AND mometason* OR qva*149 AND mometason* OR qmf*149 AND glycopyrr* OR qvm*149
Treffer	38 Einträge für 12 Studien

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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 4-95 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT04206761	Dr. Grace Parraga (2019): ROB0045 - Xenon MRI Probing Ventilation Response to Triple Therapy (QVM149) - ClinicalTrials.gov (NCT04206761). Stand des Eintrags: 20.05.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04206761	A6
2	NCT04259164	University Medical Center Groningen (2020): ABR70842 - Evaluation of the Anti-inflammatory Effects of Glycopyrronium Added to Indacaterol/Mometasone on the Allergen-induced Late Asthmatic Response - ClinicalTrials.gov (NCT04259164). Stand des Eintrags: 06.02.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04259164	A4
3	NCT03158311	Novartis Pharmaceuticals (2017): CQVM149B2306 2017-000136-34 (EudraCT Number) - A Multicenter, Partially-Blinded, Randomized, 24-Week, Parallel-Group, Non-Inferiority, Open-Label Active Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of qvm149 With a Free Triple Combination of Salmeterol/Fluticasone + Tiotropium in Patients With Uncontrolled Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03158311). Stand des Eintrags: 28.04.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03158311	Eingeschlossen

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
4	NCT03100825	Novartis Pharmaceuticals (2017): CQVM149B1304 - A Multicenter, Open-label, Single Arm, 52-week Treatment Study to Assess the Safety of QVM149 in Japanese Patients With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03100825). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03100825	A5
5	NCT03108027	Novartis Pharmaceuticals (2017): CQVM149B2209 2017-000644-17 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Repeat Dose Cross-over Study to Assess the Bronchodilator Effects of Once Daily QVM149 Following Morning or Evening Dosing for 14 Days Compared to Placebo in Patients With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03108027). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03108027	A6
6	NCT03063086	Novartis Pharmaceuticals (2017): CQVM149B2208 - A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, 3-period Complete Cross-over Study to Assess the Bronchodilator Effect and Safety of Two Doses of QVM149 Compared to a Fixed Dose Combination of Salmeterol/Fluticasone in Patients With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03063086). Stand des Eintrags: 13.12.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03063086	A3
7	NCT02571777	Novartis Pharmaceuticals (2015): CQVM149B2302 - A Multicenter, Randomized, 52-week, Double-blind, Parallelgroup, Active Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of QVM149 With QMF149 in Patients With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02571777). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02571777	A3
8	NCT03100500	Novartis Pharmaceuticals (2017): CQVM149B1305 - A Multicenter, Open-label, Single Arm, 52-week Treatment Study to Assess the Safety of QMF149 in Japanese Patients With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03100500). Stand des Eintrags: 07.02.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03100500	A5

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
9	NCT03290287	AstraZeneca (2017): D6560R00004 EUPAS13616 (Registry Identifier: ENCePP) - Acclidinium Bromide Post-Authorisation Safety Study to Evaluate the Risk of Cardiovascular Endpoints: Common Study Protocol - ClinicalTrials.gov (NCT03290287). Stand des Eintrags: 28.04.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03290287	A2
10	NCT03333018	AstraZeneca (2017): D6560R00005 EUPAS6559 (Registry Identifier: ENCePP) - Acclidinium Bromide Drug Utilisation Post-Authorisation Safety Studies (DUS): Common Protocol for Acclidinium (DUS1) and Acclidinium/Formoterol Fixed-Dose Combination (DUS2) - ClinicalTrials.gov (NCT03333018). Stand des Eintrags: 22.02.2018. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03333018	A2
EU-CTR			
11	2015-002899-25	Novartis Pharma Services AG (2015): CQVM149B2302 - A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallel-group, active-controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma - EU-CTR (2015-002899-25). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002899-25	A3
12	2017-000136-34	Novartis Pharma AG (2017): CQVM149B2306 - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma - EU-CTR (2017-000136-34). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000136-34	Eingeschlossen

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
13	2017-000644-17	Novartis Pharma AG (2017): CQVM149B2209 - A randomized, double-blind, repeat dose cross-over study to assess the bronchodilator effects of once daily QVM149 following morning or evening dosing for 14 days compared to placebo in patients with asthma. - EU-CTR (2017-000644-17). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000644-17	A6
14	2016-005164-34	Novartis Pharma AG (2017): CQVM149B2208 - A randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combination of salmeterol/fluticasone in patients with asthma - EU-CTR (2016-005164-34). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005164-34	A3
15	2015-002529-21	Novartis Pharma Services AG (2015): CQVM149B2301 - A multicenter randomized 52 week treatment double-blind, triple dummy parallel group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared to mometasone furoate in patients with asthma - EU-CTR (2015-002529-21). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002529-21	A3
16	2013-004984-30	Takeda Development Centre Europe Ltd (2014): AD-4833/TOMM40_303 - A Blinded Long-term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pioglitazone (AD-4833 Sustained Release 0.8 mg Daily) to Slow the Progression of Cognitive Decline in Subjects Who Have Completed the AD-4833/TOMM40_301 Study With Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer Disease - EU-CTR (2013-004984-30). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004984-30	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
17	2007-003670-25	Novartis Pharma Services AG (2007): CQVA149A2203 - A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - EU-CTR (2007-003670-25). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003670-25	A1
18	2015-000946-41	Geron Corporation (2015): 63935937MYF2001 - A Randomized, Single-Blind, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate the Activity of 2 Dose Levels of Imetelstat in Subjects with Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis (MF) Relapsed/Refractory to Janus Kinase (JAK) Inhibitor - EU-CTR (2015-000946-41). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000946-41	A1
19	2013-001659-10	UZLeuven (2013): S55481 - Acute effects of Sildenafil on the hemodynamics, Right Ventricle performance and cyclic GMP concentration in Heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and patients after heart transplantation (SIRVEH study) - EU-CTR (2013-001659-10). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001659-10	A1
20	2012-004239-21	CTI BioPharma Corp. (2012): PAC325 - A Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib versus Best Available Therapy in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis - EU-CTR (2012-004239-21). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004239-21	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
21	2015-005181-33	Sanofi Pasteur SA (2015): MTA52 - Safety and Immunogenicity Study for Use of Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (Menactra®) versus Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Adacel®) in Subjects 11 to 55 Years of Age in South Korea - EU-CTR (2015-005181-33). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005181-33	A1
22	2013-000801-21	Academic Medical Center (2013): 20130218 - Stimulation of the ovaries in women with breast cancer undergoing fertility preservation: alternative versus standard stimulation protocols; the STIM-trial - EU-CTR (2013-000801-21). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000801-21	A1
23	2018-000407-16	CHU Amiens-Picardie (2018): PI2018_843_0007 - Prospective multicenter randomized double-blind study comparing caspofungin to placebo for the treatment of ICU yeast intra-abdominal infection - EU-CTR (2018-000407-16). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000407-16	A1
24	2007-001581-32	Joint UCLH & UCL Biomedical Research Unit (2007): 06/0171 - Phase I trial of photodynamic therapy using systemic 5-aminolaevulinic acid for the treatment of grade 3 anal intraepithelial neoplasia. - EU-CTR (2007-001581-32). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001581-32	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
25	2006-004062-13	A.U.S.L. RIMINI (2006): NPDEP0206 - Randomised, open label, no profit, clinical, multicenter study of phase II and IIIB to assess efficacy and tolerability of oxycodone/paracetamol compared to anti-inflammatory non-steroidal drugs FANS and corticosteroid, in patients suffering moderate to severe chronic pain due to rheumatoid arthritis. - EU-CTR (2006-004062-13). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004062-13	A1
26	2019-000727-41	Centre François Baclesse (2019): GFPC062018 - A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after Targeted therapies - EU-CTR (2019-000727-41). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41	A1
27	2013-004000-19	CTI BioPharma Corp. (2014): PAC326 - A Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib versus Best Available Therapy in Patients with Thrombocytopenia and Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis - EU-CTR (2013-004000-19). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004000-19	A1
28	2016-000522-18	PIBD-Net (2016): 2016-01 - Risk stratified randomized controlled trial in paediatric Crohn's Disease: Methotrexate versus azathioprine or adalimumab for maintaining remission in patients at low or at high risk for aggressive disease course, respectively a treatment strategy - EU-CTR (2016-000522-18). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000522-18	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
29	2018-001616-30	Corcept Therapeutics Incorporated (2018): CORT125134-452 - An Open-Label Extension Study of the Safety of Relacorilant (CORT125134) in the Treatment of the Signs and Symptoms of Endogenous Cushing Syndrome - EU-CTR (2018-001616-30). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001616-30	A1
30	2017-001950-33	UCL (2018): 15/0592 - Methylphenidate versus placebo for fatigue in advanced cancer (MePFAC) - EU-CTR (2017-001950-33). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001950-33	A1
31	2008-000663-42	Novartis Pharma Services AG (2008): CQAB149B2335SE - A 26-week extension to a 26-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess safety, tolerability and efficacy of two doses of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - EU-CTR (2008-000663-42). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000663-42	A1
32	2014-000899-25	Faron Pharmaceuticals Ltd (2016): FP1CLI006 - A Phase II Double-blind, Randomised, Parallel Group 2:1 Comparison of the Efficacy and Safety of FP-1201-lyo (Recombinant Human Interferon Beta-1a) and Placebo in the Prevention of Multi-Organ Failure on Patients Surviving Open Surgery for a Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm - EU-CTR (2014-000899-25). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000899-25	A1
33	2018-002677-22	Fundació ClÀnic per a la Recerca Biomèdica (2019): TVECUSDoppler - Doppler sonography of skin and nodal metastases as a predictor of clinical response to Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in melanoma patients (T-VEC - US Doppler) - EU-CTR (2018-002677-22). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002677-22	A1

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
34	2018-000853-29	Klinikum der Universität München (2019): TRACE - Treatment of chemo-refractory viral infections after allogeneic stem cell transplantation with multispecific T cells against CMV, EBV and AdV: A phase III, prospective, multicentre clinical trial - EU-CTR (2018-000853-29). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000853-29	A1
35	2017-003287-12	Corcept Therapeutics Incorporated (2017): CORT125281-601 - Phase 1/2a dose-escalation and expansion study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of CORT125281 with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. - EU-CTR (2017-003287-12). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003287-12	A1
36	2016-004648-12	Clearside Biomedical, Inc. (2017): CLS1003-301 - SAPPHERE: a randomized, masked, controlled trial to study the safety and efficacy of suprachoroidal cls-ta in conjunction with intravitreal aflibercept in subjects with retinal vein occlusion - EU-CTR (2016-004648-12). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004648-12	A1
37	2020-000122-26	University College London (UCL) (2020): 125591 - A Phase IIa, open label, single-site, 48 week randomised controlled trial evaluating the safety and efficacy of Exenatide once-weekly in the treatment of patients with Multiple System Atrophy - EU-CTR (2020-000122-26). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000122-26	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
38	2010-023076-10	Geron Corporation (2010): CP14B015 - A Phase II Trial to Evaluate the Activity of Imetelstat (GRN163L) in Patients with Essential Thrombocythemia who Require Cytoreduction and Have Failed or Are Intolerant to Previous Therapy, or who Refuse Standard Therapy - EU-CTR (2010-023076-10). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023076-10	A1
39	2013-001662-42	Amgen Inc (2013): 20120249 - A Randomized, Double-blind, Multi-center Phase 2 Trial of Denosumab in Combination With Chemotherapy as First-line Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer - EU-CTR (2013-001662-42). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001662-42	A1
40	2018-003096-35	Corcept Therapeutics Incorporated (2019): CORT125134-455 - Glucocorticoid Receptor Antagonism in the Treatment of Cushing Syndrome (GRACE): A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized-Withdrawal Study of the Efficacy and Safety of Relacorilant - EU-CTR (2018-003096-35). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003096-35	A1
41	2007-001951-20	University College London (2007): UCL/06/053 - A phase I and randomised phase II study of Docetaxel and RAD001 (Everolimus) in advanced/recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck - EU-CTR (2007-001951-20). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001951-20	A1
42	2005-005375-15	GELA (2006): MCL elderly - Efficacy of maintenance therapy with rituximab after induction chemotherapy (R-CHOP vs R-FC) for elderly patients with mantle cell lymphoma not suitable for autologous stem cell transplantation - EU-CTR (2005-005375-15). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005375-15	A1

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
43	2018-002319-86	Fundació ClÀnic per a la Recerca Biomèdica (2018): DIAN-Obs-BCN - Dominantly Inherited Alzheimer Network - DIAN - EU-CTR (2018-002319-86). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002319-86	A1
44	2018-004186-14	Corcept Therapeutics Incorporated (2019): CORT125134-552 - A Phase 2, Randomized, Open-label, 3-arm Study of Relacorilant in Combination with Nab-Paclitaxel for Patients with Platinum Resistant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer - EU-CTR (2018-004186-14). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004186-14	A1
45	2016-004610-95	Biogen Idec Research Limited (2018): 228PD201 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, with an Active-Treatment Dose-Blinded Period, to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BIIB054 in Subjects with Parkinson's Disease - EU-CTR (2016-004610-95). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004610-95	A1
46	2004-002944-90	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2005): EORTC 65041 - A Multicenter, Open, Phase II Study to Estimate the activity and safety of Caspofungin (CASP) in the First-line Treatment of probable and proven Invasive Aspergillosis (IA) in Patients with Hematological Malignancies (HM) or recipients of autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation and those with allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) - EU-CTR (2004-002944-90). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002944-90	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
47	2014-002987-34	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA184-437 - A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in Adult Subjects with Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration Resistant Prostate Cancer Who are Asymptomatic or Minimally Symptomatic - EU-CTR (2014-002987-34). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002987-34	A1
48	2013-004532-30	Merz Pharmaceuticals GmbH (2014): MRZ60201_3091_1 - Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study with an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of NT 201 in the treatment of children and adolescents (2-17 years) with chronic troublesome sialorrhea associated with neurological disorders, and/or intellectual disability - EU-CTR (2013-004532-30). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004532-30	A1
49	2004-000025-29	Novartis Sweden AB (2004): CQAB149B2205 - Full title of the trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study, to assess the efficacy and safety of 4 doses of QAB149 (50, 100, 200 & 400 µg) delivered via a multiple dose inhaler and 1 dose of QAB149 (400 µg) delivered via a single dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - EU-CTR (2004-000025-29). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000025-29	A1
50	2016-003228-22	NHS Lothian (2016): AC16092 - Treatment of Osteogenesis Imperfecta with Parathyroid hormone and Zoledronic acid - EU-CTR (2016-003228-22). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003228-22	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
51	2015-004238-85	IDIBAPS (2015): SPECT-IRBD - Ictal brain SPECT in the premotor stage of Parkinson disease - EU-CTR (2015-004238-85). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004238-85	A1
52	2017-002407-10	University College London (2018): 17/0238 - A double-blinded, randomised, placebo-controlled trial of liraglutide 3.0 mg in patients with poor weight-loss and a suboptimal glucagon-like peptide-1 response following bariatric surgery. - EU-CTR (2017-002407-10). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002407-10	A1
53	2011-004609-26	Laboratoires Bouchara-Recordati (2011): Methadone-FR-CL0390 - Evaluation of the efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain with inadequate pain relief or intolerable side effects when treated with level 3 opioids. - EU-CTR (2011-004609-26). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004609-26	A1
54	2011-004267-71	Acacia Pharma Ltd (2011): DP10006 - Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging Phase II study of APD421 (amisulpride for IV injection) for the prevention of post-operative nausea and vomiting - EU-CTR (2011-004267-71). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004267-71	A1
55	2008-006209-17	Eli Lilly and Company (2011): I2I-MC-JMMC - A Phase 1/Randomized Phase 2 Study to Evaluate LY2603618 in Combination with Gemcitabine in Patients with Pancreatic Cancer - EU-CTR (2008-006209-17). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006209-17	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
56	2009-017939-18	University College London (2010): 08/0316 - A Phase 4 randomised, double-blind, placebo controlled, crossover trial Nitrofurantoin Macrocrystals 100 mg twice daily for six weeks in the treatment of overactive bladder symptoms associated with a negative mid stream urine culture and pyuria in patients with and without Multiple Sclerosis. - EU-CTR (2009-017939-18). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017939-18	A1
57	2013-001922-24	University College London (UCL) (2013): 120541 - The effect of remote ischaemic preconditioning and glyceryl trinitrate on peri-operative myocardial injury in cardiac bypass surgery patients (ERIC-GTN study) - a four arm randomised controlled trial - EU-CTR (2013-001922-24). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001922-24	A1
58	2015-000796-28	Fundacio Clinic per a la Recerca Biomèdica (2015): ECO-INTERMIOFASCIAL-4444 - A pilot, single-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of interfascial blockade of the painful trapezius muscle in patients with fibromyalgia - EU-CTR (2015-000796-28). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000796-28	A1
59	2014-003119-13	Joint Research Office - UCL (2015): 14/0172 - Can simvastatin significantly reduce the amount of immunosuppressive medication required by patients with sight threatening uveitis? A phase IIb, single site, randomized, placebo controlled, double blinded trial. - EU-CTR (2014-003119-13). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003119-13	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
60	2019-003962-41	University College London (2020): 17/0909 - Trial of Ondansetron as a Parkinson's Hallucinations Treatment - EU-CTR (2019-003962-41). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003962-41	A1
61	2012-001598-10	University College London (2012): UCL/12/0158 - A phase I/II study of first line Ganetespib with pemetrexed/cisplatin, in patients with malignant pleural mesothelioma - EU-CTR (2012-001598-10). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001598-10	A1
62	2010-022985-29	Fundació Privada Clinic per la Recerca Biomèdica (2011): REVANT – evaluación del potencial de los concentrados de factores de la coagulación activados en la reversión de la acción anticoagulante de los nuevos agentes antitrombóticos orales: estudios ex vivo en sangre de voluntarios sanos. - EU-CTR (2010-022985-29). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022985-29	A2
63	2011-002069-39	Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (2011): MARAVI-PEP – Comparación de dos combinaciones de antirretrovirales en la Profilaxis Post-Exposición al VIH-1: TDF-FTC (Truvada®) + Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) vs TDF-FTC (Truvada®) + Maraviroc (Celsentri®). Estudio prospectivo, aleatorizado y abierto. - EU-CTR (2011-002069-39). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002069-39	A2
64	2015-004880-35	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): SUM111035 - A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Sumatriptan for the Acute Treatment of Migraine in Children and Adolescents - EU-CTR (2015-004880-35). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004880-35	A1

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
65	2015-002571-24	Joint Research Office (2019): 15/0118 - A Phase IIA Prospective, Single-Centre, Open Label Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Effects of Ambroxol in Patients with Parkinson Disease: Ambroxol in Disease Modification in Parkinson Disease - EU-CTR (2015-002571-24). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002571-24	A1
66	2009-013064-40	GlaxoSmithKline Research & Development (2009): HZC102970 - A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - EU-CTR (2009-013064-40). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	A1
67	2015-002874-19	Geron Corporation (2015): 63935937MDS3001 - A Study to Evaluate Imetelstat (GRN163L) in Transfusion-Dependent Subjects with IPSS Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) that is Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment - EU-CTR (2015-002874-19). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002874-19	A1
68	2019-002023-15	Bioverativ Therapeutics Inc. (2019): EFC16293 - (rFVIIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Patients ≥ 12 Years of Age With Severe Hemophilia A - EU-CTR (2019-002023-15). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002023-15	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
69	2017-002904-29	Incyte Corporation (2017): INCB01158-203 - A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB01158 in Combination With Chemotherapy, in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. - EU-CTR (2017-002904-29). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002904-29	A1
70	2006-002743-89	Southwest Oncology Group (SWOG) (2007): S0106 - A Phase III Study Of The Addition Of Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg [®]) During Induction Therapy Versus Standard Induction With Daunomycin And Cytosine Arabinoside Followed By Consolidation And Subsequent Randomization To Post-Consolidation Therapy With Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg [®]) Or No Additional Therapy For Patients Under Age 61 With Previously Untreated de novo Acute Myeloid Leukaemia (AML) - EU-CTR (2006-002743-89). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002743-89	A1
71	2015-005023-11	Merck KGaA (2016): EMR200017-014 - A Phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of abituzumab in subjects with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) - EU-CTR (2015-005023-11). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005023-11	A1
72	2013-001069-18	University College London (UCL) (2013): 12/0533 - MINeralocorticoid receptor antagonist pretreatment to MINIMIZE reperfusion injury after ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI). - EU-CTR (2013-001069-18). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001069-18	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
73	2005-000583-28	HELSINN HEALTHCARE SA (2005): NIME - 04 - 14 - Efficacy And Tolerability Of Nimesulide For The Treatment Of Migraine Attacks: A Randomised, Multicountry, Double Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Trial - EU-CTR (2005-000583-28). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000583-28	A1
74	2013-003778-29	University College London (2013): CTU/2013/064 - Combined Multi-Marker Screening and Randomised Patient Treatment with Aspirin for Evidence-based Pre-eclampsia Prevention - EU-CTR (2013-003778-29). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003778-29	A1
75	2006-002316-10	Eli Lilly and Company limited (2006): H6Q-MC-S019 - A Randomized, Phase 2, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study With and Without Enzastaurin in Combination With Paclitaxel and Carboplatin as First-Line Treatment, Followed by Maintenance Treatment in Advanced Ovarian Cancer - EU-CTR (2006-002316-10). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002316-10	A1
76	2016-000899-23	Corcept Therapeutics Incorporated (2016): CORT125134-451 - Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of CORT125134 in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome - EU-CTR (2016-000899-23). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000899-23	A1
77	2017-004742-23	Novartis Pharma AG (2018): CRTH258B2301 - A Two-Year, Three-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KESTREL) - EU-CTR (2017-004742-23). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004742-23	A1

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
78	2007-000794-31	Pharma Mar, S.A. (2007): ET-B-027-06 - HER2 overexpressing tumors and BRCA1 or BRCA2 mutation carriers - EU-CTR (2007-000794-31). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000794-31	A1
79	2011-006018-15	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) (2012): 015K-CL-RA21 - A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose-Finding, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ASP015K in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate - EU-CTR (2011-006018-15). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006018-15	A1
80	2013-004668-71	University College London (2014): 11/0499 - An Open Label Randomised Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission of Childhood Polyarteritis Nodosa - EU-CTR (2013-004668-71). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004668-71	A1
81	2005-001059-39	Merck Sharp & Dohme Corp. (2005): P04103 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Establish the Clinical Benefit and Safety of Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin Tablet) vs Simvastatin Monotherapy in High-Risk Subjects Presenting with Acute Coronary Syndrome (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial-IMPROVE-IT) - EU-CTR (2005-001059-39). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001059-39	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
82	2015-004477-32	Novartis Pharma AG (2016): CAIN457F2366 - A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR (2015-004477-32). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004477-32	A1
83	2012-002933-12	University College London, (2014): 11/0090 - A Phase II pilot study to explore treatment with Sodium Valproate in Adults with McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV) - EU-CTR (2012-002933-12). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002933-12	A1
84	2014-005260-15	Faron Pharmaceuticals Ltd (2015): FPCLI002 - A Phase III Double-blind, Randomised, Parallel Group Comparison of the Efficacy and Safety of FP-1201-lyo (Recombinant Human Interferon Beta-1a) and Placebo in the Treatment of Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome - EU-CTR (2014-005260-15). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005260-15	A1
85	2010-023211-34	University Hospitals of Leicester NHS Trust (2011): Randomized Controlled Trial Comparing Intracoronary Administration of Adenosine or Sodium Nitroprusside to Control for Attenuation of Microvascular Obstruction During Primary Percutaneous Coronary Intervention - EU-CTR (2010-023211-34). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023211-34	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
86	2006-003156-37	Galderma Research and Development SNC (2006): RD.03.SPR.40037 - An Exploratory Study To Evaluate Relapses Following An Initial 12 Weeks Dose-Range Study With Cd5024 Cream Versus Its Vehicle And Versus Metronidazole 0.75% Cream In Papulo-Pustular Rosacea - A 6 Months Follow-Up Treatment-Free Study - EU-CTR (2006-003156-37). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003156-37	A1
87	2008-006083-11	GlaxoSmithKline Biologicals (2009): 110699 to 110704 - An open multicentre, multicountry study to evaluate long-term antibody persistence and immune memory between Years 11 and 15 after the primary study HAB-084 in which healthy adolescents were vaccinated with Twinrix [®] , [®] Adult following a two-dose schedule or Twinrix [®] , [®] Junior following a three-dose schedule. - EU-CTR (2008-006083-11). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006083-11	A1
88	2010-022695-31	Karolinska Institute, Södersjukhuset AB (2011): 20110204 - Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin. - EU-CTR (2010-022695-31). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31	A1
89	2011-005533-39	Debiopharm International SA (2011): Debio0932-201 - A Phase I-II evaluation of the safety and efficacy of the oral HSP90 inhibitor Debio 0932 in combination with standard of care in first- and second-line therapy of patients with Stage IIIb or IV Non-small Cell Lung Cancer - the HALO study (HSP90 inhibition And Lung cancer Outcomes) - EU-CTR (2011-005533-39). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005533-39	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
90	2014-004946-83	Clinipace GLocal Ltd. (2014): BR.31 - A phase III prospective double blind placebo controlled randomized study of adjuvant MEDI4736 in completely resected non-small cell lung cancer - EU-CTR (2014-004946-83). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004946-83	A1
91	2007-007612-29	University College London (2011): UCL/09/0050 - Immunotherapy with CD19-chimeric antigen receptor gene-modified EBV-specific CTLs after stem cell transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia - EU-CTR (2007-007612-29). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007612-29	A1
92	2014-004010-28	Eli Lilly and Company (2015): I3Y-MC-JPBO - A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma - EU-CTR (2014-004010-28). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28	A1
93	2010-020083-38	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2010): NV25118 - A Multicenter, Study of the Safety of Oseltamivir Administered Intravenously for the Treatment of Influenza in Patients Aged ≤13 Years - EU-CTR (2010-020083-38). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020083-38	A1
94	2016-000374-37	Baxalta Innovations GmbH (2017): 161505 - Long-Term Tolerability and Safety of Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) - EU-CTR (2016-000374-37). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000374-37	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
95	2013-003200-39	University College London (2014): 13/0077 - A phase II, single centre, randomised, placebo-controlled, 3-part trial to assess the safety, tolerability and efficacy of Zibotentan in patients with renal disease secondary to scleroderma - EU-CTR (2013-003200-39). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003200-39	A1
96	2017-002110-32	Regents of the University of Michigan (2018): 10-0065 - DMID Protocol Number: 10-0065 OVERCOME Trial: Randomized Controlled Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli - EU-CTR (2017-002110-32). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002110-32	A1
97	2018-001100-11	University College London (2018): 14/0644 - Defining best Management in Adult Chronic RhinOsinusitis - EU-CTR (2018-001100-11). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001100-11	A1
98	2012-002527-15	Dompé farmaceutici s.p.a (2012): NGF0212 - An 8-week phase I/II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 48 or 56 week follow-up period to evaluate the safety and efficacy of two doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of recombinant human nerve growth factor eye drops solution versus vehicle in patients with Stage 2 and 3 of neurotrophic keratitis - EU-CTR (2012-002527-15). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002527-15	A1
99	2019-001334-34	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-7A8 - Randomized, Non-comparative Neoadjuvant Phase II Study in Patients with ER+/HER2- Breast Cancer ≥ 2 cm with Safety Run-in, Assessing Nivolumab + Palbociclib + Anastrozole - EU-CTR (2019-001334-34). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001334-34	A1

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
100	2016-002778-11	Eisai Ltd (2017): E7080-G000-218 - A Randomized, Open-label (formerly Double-blind), Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg QD) in Renal Cell Carcinoma Following One Prior VEGF-Targeted Treatment - EU-CTR (2016-002778-11). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002778-11	A1
101	2014-002069-31	Pharmacyclics LLC (2014): PCYC-1130-CA - A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma - EU-CTR (2014-002069-31). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31	A1
102	2016-002490-36	CytomX Therapeutics, Inc (2016): CTMX-M-072-001 - An Open-Label, Dose-Finding And Proof Of Concept Study Of The Pd-L1 Probody™ Therapeutic, Cx-072, As Monotherapy And In Combination With Yervoy® (Ipilimumab) Or With Zelboraf® (Vemurafenib) In Subjects With Advanced Or Recurrent Solid Tumors Or Lymphomas - EU-CTR (2016-002490-36). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36	A1
103	2016-002278-11	Boehringer Ingelheim International GmbH (2016): 1245.110 - A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). - EU-CTR (2016-002278-11). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002278-11	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
104	2011-002396-42	Laboratorios León Farma S.A. (2011): CF111/302 - A Pivotal, Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial on the Contraceptive Efficacy, Tolerability and Safety of LF111 (Drospirenone) Over 9 Cycles in Comparison With Desogestrel 0.075 mg - EU-CTR (2011-002396-42). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002396-42	A1
105	2008-005127-29	SANOFI-AVENTIS (2009): TAX_GMA_302 - Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin And Cyclophosphamide Followed By Docetaxel (Ac->T) With Doxorubicin And Cyclophosphamide Followed By Docetaxel And Trastuzumab (Herceptin®) (Ac->Th) And With Docetaxel, Carboplatin And Trastuzumab (Tch) In The Adjuvant Treatment Of Node Positive And High Risk Node Negative Patients With Operable Breast Cancer Containing The Her2 Alteration. - EU-CTR (2008-005127-29). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005127-29	A1
106	2016-004499-23	IDIBAPS (2017): LIVERHOPE_SAFETY - Safety and tolerability of the combination of simvastatin plus rifaximin in patients with decompensated cirrhosis: a multicenter, double-blind, placebo controlled randomized clinical trial. - EU-CTR (2016-004499-23). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004499-23	A1
107	2014-000445-79	Merck KGaA (2014): EMR100070-003 - A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma - EU-CTR (2014-000445-79). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
108	2014-004572-34	Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (2015): MM-141-07-02-02 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of MM-141 plus Nab-paclitaxel and Gemcitabine versus Nab-paclitaxel and Gemcitabine in Front-line Metastatic Pancreatic Cancer - EU-CTR (2014-004572-34). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004572-34	A1
109	2009-012264-14	Janssen-Cilag Internation N.V. (2009): CNTO1275PSA3001 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR (2009-012264-14). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012264-14	A1
110	2006-006537-40	GlaxoSmithkline Research & Development Limited (2007): VEG108838 - A Randomized, Multicenter, Phase III Study Comparing the Combination of Pazopanib and Lapatinib versus Lapatinib Monotherapy in Patients with ErbB2 over-expressing Inflammatory Breast Cancer - EU-CTR (2006-006537-40). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006537-40	A1
111	2013-002416-27	Fundacio Clinic per a la Recerca Biomedica (2014): INFECIR2 - Albumin administration in the prevention of hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis, bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis and high risk of hospital mortality. - EU-CTR (2013-002416-27). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002416-27	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
112	2013-000864-28	Cubist Pharmaceuticals, LLC (2013): DAP-PEDOST-11-03 - A Multicenter, Randomized, Double-Blinded Comparative Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Daptomycin Versus Active Comparator in Pediatric Subjects With Acute Hematogenous Osteomyelitis Due to Gram-Positive Organisms - EU-CTR (2013-000864-28). [Zugriff: 16.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000864-28	A1
WHO ICTRP			
113	2016-005164-34	Novartis Pharma AG (2017): 2016-005164-34-NL CQVM149B2208 - A randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combination of salmeterol/fluticasone in patients with asthma - WHO ICTRP (2016-005164-34). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005164-34-BG	A3
114	2016-005164-34	Novartis Pharma AG (2017): CQVM149B2208 - A randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combination of salmeterol/fluticasone in patients with asthma - WHO ICTRP (2016-005164-34). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005164-34-NL	A3
115	NCT03108027	Novartis Pharmaceuticals (2017): 2017-000644-17 CQVM149B2209 - A Randomized, Double-blind, Repeat Dose Cross-over Study to Assess the Bronchodilator Effects of Once Daily QVM149 Following Morning or Evening Dosing for 14 Days Compared to Placebo in Patients With Asthma - WHO ICTRP (NCT03108027). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108027	A3

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
116	JPRN-JapicCTI-163283	Novartis Pharma K.K. (2016): - A Multicenter, Randomized, 52-week, Double-blind, Parallelgroup, Active Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of QVM149 With QMF149 in Patients With Asthma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163283). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163283	A3
117	2017-000644-17	Novartis Pharma AG (2017): 2017-000644-17-NL CQVM149B2209 - A randomized, double-blind, repeat dose cross-over study to assess the bronchodilator effects of once daily QVM149 following morning or evening dosing for 14 days compared to placebo in patients with asthma. - WHO ICTRP (2017-000644-17). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000644-17-DE	A6
118	2016-005164-34	Novartis Pharma AG (2017): 2016-005164-34-NL CQVM149B2208 - A randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combination of salmeterol/fluticasone in patients with asthma - WHO ICTRP (2016-005164-34). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005164-34-GB	A3
119	2015-002899-25	Novartis Pharma Services AG (2015): CQVM149B2302 NCT02571777 - A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallel-group, active-controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma - Safety and Efficacy study of QVM149 in asthmatic patients - WHO ICTRP (2015-002899-25). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002899-25-EE	A3

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
120	2017-000136-34	Novartis Pharma AG (2017): CQVM149B2306 - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma - WHO ICTRP (2017-000136-34). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000136-34-CZ	Eingeschlossen
121	2017-000136-34	Novartis Pharma AG (2018): 2017-000136-34-CZ CQVM149B2306 - A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma - WHO ICTRP (2017-000136-34). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000136-34-GR	Eingeschlossen
122	NCT02571777	Novartis Pharmaceuticals (2015): CQVM149B2302 - A Multicenter, Randomized, 52-week, Double-blind, Parallelgroup, Active Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of QVM149 With QMF149 in Patients With Asthma - WHO ICTRP (NCT02571777). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571777	A3
123	NCT04259164	University Medical Center Groningen (2020): ABR70842 - Evaluation of the Anti-inflammatory Effects of Glycopyrronium Added to Indacaterol/Mometasone on the Allergen-induced Late Asthmatic Response - WHO ICTRP (NCT04259164). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04259164	A4

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
124	CTRI/2018/08/015281	Novartis Healthcare Private Limited (2018): CQVM149B2306, Version 02 dated 16 Nov 2017 NCT03158311 - A multicenter, partially blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone plus tiotropium in patients with uncontrolled asthma - Argon - WHO ICTRP (CTRI/2018/08/015281). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015281	Eingeschlossen
EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i> , WHO ICTRP: <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>			

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARGON

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Studie war es, zu zeigen, dass die klinische Wirksamkeit zweier Wirkstärken der Wirkstoffkombination QVM149 (Indacaterolacetat, IND/Glycopyrroniumbromid, GLY/Mometasonfuroat, MF 150/50/80 µg und IND/GLY/MF 150/50/160 µg, jeweils einmal täglich) der Wirksamkeit einer freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason 50/500 µg zweimal täglich + Tiotropium 5 µg einmal täglich bei Patienten, deren Asthma unkontrolliert ist, nicht unterlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelte sich um eine 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, teilverblindete, <i>open-label</i> aktiv kontrollierte, dreiarmlige Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb in Parallelgruppendesign.</p> <p>Das Randomisierungsverhältnis betrug 1:1:1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsarm 1: IND/GLY/MF 150/50/80 µg einmal täglich abgegeben über den Breezhaler[®]-Inhalator • Behandlungsarm 2: IND/GLY/MF 150/50/160 µg einmal täglich abgegeben über den Breezhaler[®]-Inhalator • Behandlungsarm 3: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg zweimal täglich abgegeben über den Accuhaler[®]-Inhalator + Tiotropium 5 µg einmal täglich abgegeben über den Respimat[®]-Inhalator <p>Die Studie umfasste eine <i>Screening</i>-Phase von bis zu 1 Woche (Visite 1 bis Visite 101), einer <i>Run-In</i>-Phase von 2 Wochen (Visite 101 bis Visite 201), einer randomisierten Behandlungsphase von 24 Wochen (Visite 201 bis Visite 204) und einer Nachbeobachtungszeit von 1 Woche (Visite 204 bis Visite 301).</p> <p>Visite 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgabe der Einverständniserklärung • Registrierung der Patienten mit Einverständniserklärung in der <i>Interactive Response Technology</i> (IRT) • Beurteilung der Asthmamedikation und Einschlusskriterien • Ggf. Anpassungen der verbotenen Begleitmedikation • Aushändigung der Bedarfsmedikation an alle Patienten, die den Einschlusskriterien bei Visite 1 entsprachen <p>Visite 101:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung aller weiteren <i>Screening</i>-Untersuchungen (z. B. Reversibilitätstest, Elektrokardiogramm [EKG]) • Patienten, die den Einschlusskriterien bei Visite 101 entsprachen, traten in die 2-wöchige <i>Run-In</i>-Phase ein. • Aushändigung der <i>Run-In</i>-Medikation an alle Patienten, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<p>den Einschlusskriterien bei Visite 101 entsprachen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aushändigung des elektronischen Tagebuchs (<i>eDiary</i>) und eines <i>Peak-Flow</i>-Messgeräts, damit die Patienten ihre Asthmamedikation, den Gebrauch von Bedarfsmedikation und den expiratorischen Spitzenfluss (<i>Peak Flow</i>, PEF) aufzeichnen konnten <p>Patienten konnten die Visite 101 durchführen, sobald ihre Begleitmedikation, die bei Visite 1 beurteilt wurde, den Voraussetzungen der Studie entsprach. Die Visiten 1 und 101 sollten so zeitnah wie möglich stattfinden; wenn ein Patient hinsichtlich seiner Begleitmedikation bei Visite 1 den Kriterien der Studie entsprach, konnten Visite 1 und Visite 101 an demselben Tag stattfinden.</p> <p>Visite 201:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung aller Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten • Stratifizierung der Patienten nach Dosierung der ICS-Komponenten der ICS/LABA-Vortherapie (mittel- oder hochdosiert) und nach Region • Verabreichung der ersten Studienmedikation in der Klinik am Abend der Visite 201 • Eintritt der randomisierten Patienten in die 24-wöchige Behandlungsphase • Planung/Terminierung der Visiten innerhalb der Behandlungsphase, sodass die randomisierte Studienbehandlung abends in der Klinik verabreicht werden konnte • Anweisung der Patienten, die abendliche Medikation nicht vor den zukünftigen Visiten in der Klinik einzunehmen, da die Dosierungen abends in der Klinik nach allen Untersuchungen, die vor Einnahme der Medikation durchgeführt werden sollten, erfolgen sollte • Die Visiten während der Behandlungsphase sollten zu etwa der gleichen Zeit stattfinden, damit die Spirometrie vor Einnahme der Medikation und die Einnahme der Medikation jeweils zu etwa der gleichen Zeit stattfand. <p>7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation oder nach der letzten Visite, je nachdem, welcher Zeitpunkt später war, wurden alle randomisierten Patienten für die Visite 301 (Nachbeobachtung, <i>Safety Follow-Up</i>) kontaktiert (per Telefon)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgabe einer Einverständniserklärung vor jeglichem studienbezogenen Vorgehen; es wurden ausschließlich unbeschränkt geschäftsfähige Personen eingeschlossen. • Erwachsene Männer und Frauen ≥ 18 Jahre. • Patienten mit einer Asthmadiagnose für die zurückliegenden sechs Monate vor Visite 1 und mit aktueller Asthmaklassifikation von \geq Stufe 4 nach der Leitlinie der <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA) des Jahres 2017. • Patienten, die ICS/LABA-Kombinationen zur Behandlung des Asthmas für mindestens 3 Monate in einer stabilen mittleren oder hohen Dosierung gemäß der GINA-Leitlinie 2017² für mindestens einen Monat vor Visite 1 angewendet hatten. • Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings trotz der Behandlung mit mittel- oder hochdosierten ICS/LABA symptomatisch, definiert durch einen <i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ)-7-Wert von $\geq 1,5$ bei den Visiten 101 und 201 (Randomisierungsvisite), waren. • Patienten mit einer Historie mindestens einer schweren Asthmaexazerbation, die eine medizinische Behandlung durch einen Arzt, die Aufnahme in eine Notfallambulanz (oder äquivalente Einrichtung) oder eine Hospitalisierung in den 12 Monaten vor Visite 101 erforderlich machte und eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (<i>oral corticosteroids</i>, OCS) für mindestens 3 Tage erforderlich machte (inklusive einer ärztlich begleiteten, eigenständigen Behandlung mit OCS im Rahmen eines schriftlichen Asthmabehandlungsplans). <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige schwere Asthmaexazerbationen müssen durch entsprechende ärztliche Dokumentation der oben genannten Kriterien unterstützt sein. • Prä-bronchodilatatorische expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>, FEV1) von < 85 % des Sollwertes für den Patienten zu Visite 101 und Visite 201; dabei durften Bronchodilatoren für folgende Zeiträume vor der spirometrischen Untersuchung nicht verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> - Kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>short-acting muscarinic antagonists</i>, SAMA): ≥ 8 h - Fixkombinationen aus Beta-2-Agonisten und ICS: ≥ 12 h bei zweimal täglicher und ≥ 24 h bei einmal täglicher Anwendung - Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonists</i>, SABA)/SAMA-Fixkombinationen: ≥ 12 h - SABA (Bedarfsmedikation der Studie): ≥ 6 h <p>Eine Wiederholung der Testung war bei jeder der Visiten</p>
----	--	---

		<p>möglich (durch erneute Planung der Visite). Eine Wiederholung von Visite 101 sollte für einen Zeitpunkt geplant werden, der genügend Zeit gewährte, um die Bestätigung des zentralen Beurteilers der Spirometrie vor Randomisierung zu erhalten. Ein wiederholtes <i>Screening</i> war einmal erlaubt, wenn der Patient bei der wiederholten Testung die Kriterien nicht erreichte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die 15 bis 30 Minuten nach der Verabreichung von 400 µg Salmeterol oder 360 µg Albuterol (äquivalente Dosis) unter Verwendung einer Inhalationshilfe (<i>Spacer</i>) bei Visite 101 einen Anstieg der FEV1 von $\geq 12\%$ und 200 ml zeigten. Die Patienten mussten die Reversibilität entweder durch einen positive Reversibilitätstest bei Visite 101 zeigen oder durch einen historischen positiven bronchialen Provokationstest, der innerhalb von 5 Jahren vor Visite 101 und gemäß den Vorgaben der <i>American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)</i>-Leitlinie durchgeführt worden war. Wenn die Reversibilität bei Visite 101 (oder bei Wiederholung) nicht gezeigt werden konnte und keine historische Evidenz einer Reversibilität vorhanden war (oder nicht gemäß den Vorgaben der Leitlinie der ATS/ERS durchgeführt worden war) musste der Patient als <i>Screening Failure</i> gewertet werden. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, waren nicht berechtigt, in die Studie aufgenommen zu werden. Es durften darüber hinaus durch den Prüfarzt keine zusätzlichen Ausschlusskriterien angewendet werden, um die Repräsentativität der Studienpopulation für alle infrage kommenden Patienten sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer Raucherhistorie von mehr als 20 Packungsjahren (eine Packung ist äquivalent zu 20 Zigaretten. 10 Packungsjahre = 1 Packung/Tag \times 10 Jahre oder $\frac{1}{2}$ Packung/Tag \times 20 Jahre). • Patienten mit einer Diagnose <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>. • Patienten, die innerhalb von 6 Wochen vor Visite 101 einen Asthmaanfall/Exazerbation hatten, die eine Behandlung mit OCS oder eine Hospitalisierung oder eine Aufnahme in eine Notfallambulanz im Zeitraum zwischen Visite 1 und Visite 201 nötig gemacht hatte, konnten innerhalb eines Zeitraumes von 6 Wochen nach Genesung von der Exazerbation erneut gescreent werden. • Patienten, die jemals eine Intubation wegen eines(r) schweren Asthmaanfalls/Exazerbation gehabt hatten. • Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 eine Behandlung mit einem langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic</i>
--	--	---

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

		<p><i>antagonist</i>, LAMA) erhalten hatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Engwinkelglaukom, symptomatischer benigner Prostatahyperplasie (<i>benign prostatic hyperplasia</i>, BPH) oder Obstruktion des Blasenhalses oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung oder Harnverhaltung. Patienten mit BPH, die unter Behandlung stabil waren, konnten berücksichtigt werden. • Patienten, die eine Infektion der Atemwege oder eine klinisch signifikante Verschlechterung des Asthmas nach Definition des Prüfarztes innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 oder im Zeitraum zwischen Visite 1 oder Visite 201 gehabt hatten. Patienten konnten innerhalb eines Zeitraumes von 4 Wochen nach Genesung von der Infektion der Atemwege oder der klinisch signifikanten Verschlechterung des Asthmas erneut gescreent werden. • Patienten mit jeglichem chronischen Zustand der oberen Atemwege (z. B. chronische Sinusitis), der nach Meinung des Prüfarztes die Studiauswertung oder eine optimale Teilnahme an der Studie stören könnte. • Patienten mit einer Historie einer chronischen Lungenerkrankung mit Ausnahme von Asthma einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Sarkoidose, interstitielle Lungenerkrankung, Mukoviszidose, klinisch signifikanter Bronchiektase und aktiver Tuberkulose. • Patienten mit unkontrolliertem Typ I oder Typ II Diabetes. • Patienten mit klinisch signifikanten Anomalitäten von Laborwerten bei Visite 101. • Gebrauch von anderen Prüfpräparaten innerhalb von 30 Tagen oder – je nachdem welcher Zeitraum länger war – 5 Halbwertszeiten vor Aufnahme. • Patienten, die sich, nach Beurteilung des Prüfarztes, in einem klinisch signifikanten Zustand befanden wie z. B. (aber nicht beschränkt auf) instabile ischämische Herzerkrankung, Linksherzinsuffizienz der <i>New York Heart Association</i> (NYHA) Klasse III/IV, Arrhythmie, unkontrollierte Hypertonie, zerebrovaskuläre Erkrankung, psychiatrische Erkrankung, neurodegenerative Erkrankung oder andere neurologische Erkrankungen, Hypokaliämie, hyperadrenerger Zustand, ophthalmologische Störung oder Patienten in einem medizinischen Zustand, der die Sicherheit des Patienten oder Therapieadhärenz beeinträchtigen oder die Auswertung oder Beendigung der Studie stören könnte. • Patienten mit paroxysmalem (z. B. intermittierendem) Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, definiert durch kontinuierliches Vorhofflimmern für mindestens 6 Monate, das durch eine Kontrollstrategie (z. B. selektive Betablocker, Kalziumkanalblocker, Einsatz eines
--	--	---

		<p>Herzschrittmachers, Digoxin- oder Ablationstherapie) für mindestens 6 Monate kontrolliert war, konnten für den Einschluss berücksichtigt werden. Bei solchen Patienten musste das Vorhofflimmern bei Visite 101 bei einer ventrikulären Rate < 100/min vorhanden sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer Historie eines Herzinfarktes innerhalb von 12 Monaten vor Visite 101. • Begleitmedikation von Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, es sei denn sie konnten für die Dauer der Studie permanent abgesetzt werden. • Patienten mit Long-QT-Syndrom oder Patienten, deren frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc), gemessen bei Visite 101 (Fredericia-Methode), verlängert war (> 450 ms bei Männern oder > 460 ms bei Frauen). Diese Patienten sollten nicht erneut gescreent werden. • Patienten, die bei Visite 101 eine klinisch signifikante Abnormalität des EKG besaßen (EKG-Evidenz eines Herzinfarktes bei Visite 101 sollten durch den Prüfarztes mit unterstützender Dokumentation klinisch untersucht werden). • Historie einer behandelten oder unbehandelten Malignität jeglicher Organklasse (mit Ausnahme des lokalisierten Basalzellkarzinoms der Haut oder des In-situ-Gebärmutterhalskrebs) innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig davon, ob es Evidenz für lokales Wiederauftreten oder Metastasen gab. • Patienten mit einer Historie der Hypersensitivität gegen Laktose, eines der Prüfpräparate oder dessen Hilfsstoffe oder gegen ähnliche Wirkstoffe innerhalb der Klasse einschließlich ungünstiger Reaktionen gegen sympathomimetische Amine oder inhalative Medikation oder jeglicher Komponente davon. • Patienten, die bei Visite 101 (bestätigt durch Review [<i>over read</i>]) oder Visite 201 (Spirometer) kein akzeptables Spirometrieresultat in Übereinstimmung mit ATS/ERS-Kriterien der Akzeptierbarkeit und Wiederholbarkeit erreichten (Eine Wiederholung war einmal für jede Visite erlaubt; diese war so zeitnah wie möglich zu terminieren, durfte aber nicht am selben Tag stattfinden. Falls der Patient die wiederholte Bewertung nicht bestand, durfte der Patient einmal erneut gescreent werden). • Patienten, die jegliche Medikation der folgenden Klassen erhielten; die minimalen Phasen, in der die Medikation vor Run-In (Visite 101) nicht angewendet werden durfte, sind angegeben. <p>Verbotene Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichtkaliumsparende Diuretika (es sei denn diese wurden als Fixkombination mit kaliumkonservierenden
--	--	---

		<p>Wirkstoffen eingesetzt): 7 Tage.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichtselektive systemische Betablocker: 7 Tage. - Kardiale Antiarrhythmika der Klasse Ia: 7 Tage. - Kardiale Antiarrhythmika der Klasse III: 7 Tage (für Amiodaron 3 Monate). - Andere Wirkstoffe mit dem Potenzial, das QT-Intervall signifikant zu verlängern, z. B. Mizolastin und Terfenadin: 14 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. - Jegliche antipsychotischen Wirkstoffe der ersten, zweiten oder dritten Generation einschließlich atypischer Antipsychotika. Kombinationen von Antipsychotika und Antidepressiva waren ebenso verboten: 14 Tage. - Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRIs): 14 Tage. - Monoamin-Oxidase-Inhibitoren: 14 Tage. - Systemische Anticholinergika: 7 Tage. - Starke Cytochrom-P4503A-Inhibitoren, z. B. Ketoconazol: 7 Tage. - Trizyklische Antidepressiva; es sollte beachtet werden, dass tetrazyklische Wirkstoffe, die ihrer Klasse gemäß in Bezug auf Wirkstoffinteraktionen ähnlich waren, ebenfalls ausgeschlossen waren: 14 Tage. - Andere Prüfpräparate: 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. - Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren: 7 Tage - Attenuierter Lebendimpfstoff: 30 Tage. <p>Die Liste ist nicht abschließend. Medikationen sollten in Bezug auf Adhärenz gegenüber der Indikation und weiterer Ein- und Ausschlusskriterien geprüft werden. Vor einem Absetzen jeglicher verbotener Medikation musste der Prüfarzt Vorteile und Risiken für jeden individuellen Patienten bewerten. Eine Beendigung einzig aus dem Grund die Ein-/Ausschlusskriterien zu erfüllen, war nicht erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die jegliche asthmabezogene Medikation der folgenden Klassen erhielten; die minimale Phase, in der die Medikation vor Screening (Visite 1), Run-In (Visite 101) und Randomisierung (Visite 201) nicht angewendet werden durfte, ist angegeben. <p>Verbotene asthmabezogene Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAMA: 3 Monate vor Visite 1. - SAMA: 8 Stunden vor Visite 101 - Fixkombinationen aus Beta-2-Agonisten und ICS: 12 h bei zweimal täglicher und ≥ 24 h bei einmal täglicher Anwendung vor Visite 101. - SABA/SAMA-Fixkombinationen: 12 h vor Visite 101. - SABA, mit Ausnahme der Bedarfsmedikation der
--	--	--

		<p>Studie: 6 h vor Visite 1, diese waren im Verlauf der Studie nicht erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parenterale (intravenöse oder intramuskuläre) Kortikosteroide: 4 Wochen vor Visite 101. - Intramuskuläre Depot-Kortikosteroide: 3 Monate vor Visite 101. <p>Die Liste ist nicht abschließend. Die Behandlung einer dokumentierten Asthmaexazerbation, auch unter Verwendung von Medikationen dieser Liste, durfte solange stattfinden bis die Exazerbation vorüber war. Medikationen sollten in Bezug auf Adhärenz gegenüber der Indikation und weiterer Ein- und Ausschlusskriterien geprüft werden. Die Medikationen durften auch nicht angewendet werden, wenn sie für eine andere Indikation angewendet wurden. Die Bedarfsmedikation der Studie (Salbutamol/Albuterol), die bei Visite 1 bereitgestellt wurde, war während der Behandlungsphase erlaubt, sollte aber mindestens für 6 h vor spirometrischen Messungen nicht eingenommen worden sein. Klinische Visiten durften wiederholt werden, falls die Bedarfsmedikation weniger als 6 h vor der spirometrischen Messungen angewendet worden war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die Medikationen der folgenden Klassen erhielten, es sei denn die Medikation war stabil für den angegebenen Zeitraum und die angegebenen Voraussetzungen waren erfüllt: <p>Medikationen, die unter bestimmten Bedingungen erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonale Antikörper (IgE-Inhibitoren [z. B. Omalizumab], IL-5-Inhibitoren [z. B. Mepolizumab]): erlaubt bei stabiler Dosis von 3 Monaten vor Visite 1. - OCS: erlaubt bei stabiler Dosis von 1 Monat vor Visite 1. - Leukotrienantagonisten (LTRA) oder Leukotrien-Synthese-Inhibitoren: erlaubt bei stabiler Dosis von 1 Monat vor Visite 1. - Langwirksames Theophyllin (Methylxanthin): erlaubt bei stabiler Dosis von 4 Wochen vor Visite 1 und im Verlauf der gesamten Studie; es durfte keine Verabreichung innerhalb von 24 h vor einer Studienvisite stattfinden. - Kurzwirksames Theophyllin (Methylxanthin): erlaubt bei stabiler Dosis von 4 Wochen vor Visite 1 und im Verlauf der gesamten Studie; es durfte keine Verabreichung innerhalb von 12 h vor einer Studienvisite stattfinden. - Mukolytische Wirkstoffe, die keine bronchodilatatorische Wirkstoffe enthielten: erlaubt bei stabiler Dosis von 4 Wochen vor Visite 1 und im Verlauf der gesamten Studie.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - Systemische Mastzell-Stabilisatoren (z. B. Cromoglykat, Nedocromil, Ketotifen): erlaubt bei stabiler Dosis von 4 Wochen vor Visite 1 und im Verlauf der gesamten Studie. - Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (diese durften keine Dokumentation eines Effektes auf jeglichen anderen Neurotransmitter oder anderen biologischen Signalweg, z. B. muskarinischer Signalweg, haben): erlaubt bei stabilem Behandlungsschema für 4 Wochen vor Visite 1 - Inaktivierte Grippeimpfung oder Pneumokokken-Impfung oder jegliche andere inaktivierte Impfung: durften innerhalb von 48 h vor einer Studienvisite nicht angewendet werden. - Intranasale Kortikosteroide: erlaubt bei stabiler Dosis von 4 Wochen vor Visite 101; bei Bedarfsanwendung erlaubt, falls ein etabliertes Behandlungsschema dokumentiert wurde. - Topische Kortikosteroide für die Behandlung von Ekzemen: erlaubt in empfohlenen Dosierungen und Dosierungsschemata. - Immuntherapien als Erhaltungstherapie für Allergien: erlaubt bei stabiler Dosis von 3 Monate vor Visite 101 und im Verlauf der gesamten Studie. <p>OCS durften nach einer Ausschleichphase nach einer Exazerbation in niedrigen stabilen Dosen nach Maßgabe des Prüfarztes weitergeführt werden. Während der Behandlungsphase waren für monoklonale Antikörper, OCS, LTRA oder Leukotrien-Synthese-Inhibitoren sowie lang- und kurzwirksames Theophyllin (Methylxanthin) eine Dosisescalation (<i>Step-up</i>), eine <i>Add-On</i>-Gabe und eine Dosisdeescalation (<i>Step-down</i>), unter Beachtung der lokal geltenden Anwendungsgebiete, erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter Immuntherapien (Desensibilisierung) als Erhaltungstherapie für Allergien im Zeitraum von weniger als 3 Monaten vor Visite 101 oder Patienten unter Immuntherapien als Erhaltungstherapie für Allergien im Zeitraum von länger als 3 Monaten vor Visite 101, bei denen davon ausgegangen wurde, dass sich die Therapie im Verlauf der Studie geändert hätte. • Patienten, die eine Freiheitsstrafe verbüßten, die keine permanente Aufenthaltsgenehmigung besaßen oder die sich gemäß lokaler Rechtsprechung/Vorschriften aufgrund psychischer Gesundheit in Einweisung befanden. • Patienten, die in direkter Verbindung mit einem Mitglied des Studienteams oder deren Familienmitgliedern standen. • Patienten, die nicht in der Lage waren die Inhalatoren Breezhaler® (Trockenpulverinhalator), Accuhaler®/Diskus®, Respimat® oder Dosieraerosole zu
--	--	---

		<p>bedienen. Inhalationshilfen (<i>Spacer</i>) waren zum Gebrauch mit Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Historie des Alkoholmissbrauchs oder des Missbrauchs anderer Substanzen, die nach Meinung des Prüfarztes die Durchführung der Studie stören würden. • Patienten, die eine bekannte Historie fehlender Therapieadhärenz besaßen, oder die nicht in der Lage waren, ein <i>eDiary</i> zu führen, ein elektronisches <i>Peak-Flow</i>-Messgerät zu bedienen oder Fragebögen zu beantworten (<i>Patient Reported Outcomes</i>, PROs). • Patienten, die keine regelmäßigen Tages-/Nachtzyklen und Wach-/Schlafzyklen einhielten (z. B. unregelmäßiger Schichtdienst). Nachtarbeiter mit regelmäßigen Dienstzeiten konnten für die Studie berücksichtigt werden. • Schwangere und stillende Frauen; die Definition der Schwangerschaft bestand im Zustand einer Frau nach Empfängnis bis zum Ende der Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven humanen Choriongonadotropin (hCG)-Labortest. • Frauen im zeugungsfähigen Alter, definiert als Frauen, die physiologisch in der Lage waren, schwanger zu werden, es sei denn sie verwanden hocheffektive Kontrazeptionsmethoden im Verlauf der Studienbehandlung und in der Nachbeobachtungszeit. Als hocheffektive Kontrazeptionsmittel wurden folgende Präparate/Methoden anerkannt: <ul style="list-style-type: none"> - Vollständige Abstinenz (wenn dies dem präferierten und üblichen Lebensstil der Person entsprach). Periodische Abstinenz (z. B. Rhythmusmethoden nach Kalender oder Ovulation und sympto-thermale Methoden) waren keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption. - Weibliche Sterilisation (zurückliegende operative bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Im Fall der Oophorektomie allein musste zusätzlich der reproduktive Status der Frau durch Bestimmung der Hormonlevel bestätigt werden. - Die männliche Sterilisation (mindestens 6 Monate vor Beginn der Studienbehandlung). Für weibliche Personen in der Studie sollte der vasktomierte Partner der einzige Partner sein. - Gebrauch oraler, injizierter oder implantierter hormonaler Methoden der Kontrazeption oder andere Formen der hormonalen Kontrazeption (< 1 % Versagensrate), z. B. der hormonale Ring oder transdermale hormonale Kontrazeption. - Einsatz von Intrauterinpressaren oder anderer
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<p>intrauteriner Systeme.</p> <p>Im Fall des Gebrauchs oraler Kontrazeptiva, sollten die Frauen für mindestens 3 Monate vor Visite 201 (Randomisierung/Beginn der Behandlungsphase) stabil auf derselben Pille gewesen sein. Frauen wurden als postmenopausal und als nicht gebärfähig eingestuft, wenn sie 12 Monate natürlicher (spontaner) Amenorrhö mit einem entsprechenden klinischen Profil (z. B. passendes Alter, vasomotorische Symptome) gehabt hatten oder wenn sie eine bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) oder eine Tubenligatur mindestens 6 Wochen zuvor gehabt hatten. Im Fall der Oophorektomie allein musste zusätzlich der reproduktive Status der Frau durch Bestimmung der Hormonlevel bestätigt werden, um sie als nicht gebärfähig einzustufen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 20 Ländern (in 166 Zentren) durchgeführt: Argentinien (29), Chile (2), Kolumbien (3), Tschechische Republik (5), Deutschland (41), Griechenland (5), Ungarn (8), Indien (9), Israel (4), Mexiko (3), Peru (4), Polen (4), Russland (18), Serbien (5), Slowakei (6), Südafrika (6), Spanien (5), Taiwan (3), Türkei (3), Vietnam (3)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienmedikation:</p> <p><u>Intervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • QVM149 (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat, IND/GLY/MF) 150/80/80 µg einmal täglich (eine Inhalation/Kapsel, abends), verabreicht als Pulver in Hartkapseln über den Inhalator Breezhaler[®] • QVM149 (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat, IND/GLY/MF) 150/80/160 µg einmal täglich (eine Inhalation/Kapsel, abends), verabreicht als Pulver in Hartkapseln über den Inhalator Breezhaler[®] <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Open label</i> Salmeterolxinafoat/Fluticasonpropionat 50/500 µg zweimal täglich (je eine Inhalation, morgens und abends), verabreicht als Pulver über den Inhalator Accuhaler[®] + Tiotropium 5 µg einmal täglich (2 Inhalationen, abends), verabreicht über den Inhalator Respimat[®] <p>Unter keinen Umständen durfte ein anderer Inhalator zur Verabreichung der Intervention oder des Komparators angewendet werden. QVM149 wurde als globaler klinisch verblindeter Vorrat bereitgestellt und wurde in der Verantwortung des Novartis <i>Drug Supply Management</i> verpackt und etikettiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die komparative Behandlung, Salmeterolxinafoat/ Fluticasonpropionat 50/500 µg zweimal täglich, verabreicht als Pulver über den Inhalator Accuhaler[®] +

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<p>Tiotropium 5 µg, verabreicht über den Inhalator Respimat[®], wurde entweder auf lokaler Ebene durch kommerzielle Beschaffung oder global durch Novartis als klinische <i>open label</i> Vorräte bereitgestellt.</p> <p>Zusätzliche Behandlung/Bedarfsbehandlung: Beginnend mit Visite 1 erhielten die Patienten SABA-Inhalatoren (Salbutamol 100 µg oder Albuterol in äquivalenter Dosierung) für den Gebrauch als Bedarfsmedikation. Die Bedarfsmedikation wurde den Patienten für die Dauer der Studie zur Verfügung gestellt.</p> <p>Run-In-Medikation: Bei der Visite 101 erhielten die Patienten <i>open-label Run-In</i>-Medikation, Salmeterol/Fluticason 50/250 µg zweimal täglich oder 50/500 µg zweimal täglich, die der jeweiligen bestehenden Vortherapie entsprach (laut IRT). Alle Patienten mussten die <i>open-label Run-In</i>-Medikation, Salmeterol/Fluticason zweimal täglich, im Zeitraum zwischen Visite 101 und Visite 201 einnehmen.</p> <p>Erlaubte Veränderungen der Begleittherapie: Um die klinische Praxis in dieser Studie so gut wie möglich abzubilden, konnte die Begleittherapie eskaliert (<i>step-up</i>) oder deeskaliert (<i>step-down</i>) werden.</p> <p><u>Step-up:</u> Der behandelnde Arzt konnte die Begleittherapie eskalieren und/oder eine Erhaltungstherapie hinzunehmen, wenn der Patient unkontrolliert blieb oder schwere Asthmaexazerbationen aufwies. Beispiele der Begleittherapie bzw. Add-on-Begleittherapie waren unter anderem OCS, biologische Therapie, Theophyllin, LTRA. Diese Medikationen sollten gemäß den entsprechenden lokalen Zulassungen angewendet werden. Patienten mit „<i>step-up</i>“ oder Add-on-Erhaltungstherapie(n) wurden als Patienten mit Therapieversagen (<i>treatment failure</i>) dokumentiert, sollten aber die Studienbehandlung weiterführen.</p> <p><u>Step-down, wenn das Asthma gut kontrolliert war:</u> Laut GINA-Leitlinien und als Bestandteil einer regelmäßigen Überprüfung der Erkrankungskontrolle konnte der Prüfarzt in Erwägung ziehen, die Therapie zu deeskalieren, wenn eine gute Kontrolle erreicht worden und für mindestens 3 Monate aufrechterhalten worden war, mit dem Ziel die minimale effektive Behandlung zu bestimmen, welche Symptome und Exazerbationen, bei gleichzeitiger Minimierung von Nebenwirkungen, kontrollierte (GINA 2017 [70]). Der behandelnde Arzt konnte eine Deeskalation der Behandlung beginnend mit OCS durchführen, wenn die Asthmasymptome des Patienten gut kontrolliert mit einer stabilen Lungenfunktion über einen Zeitraum von 3 oder mehr Monaten waren und der Patient sich nicht unter dem Risiko einer Exazerbation befand.</p>

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair[®] Breezhaler[®])

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<p>Die Behandlung mit Tiotropium konnte nur in dem <i>open-label</i> Vergleichsarm mit „freier Kombination“ (Salmeterol/Fluticason + Tiotropium) abgebrochen werden, wenn die Asthmasymptome des Patienten gut kontrolliert mit einer stabilen Lungenfunktion über einen Zeitraum von 3 oder mehr Monaten waren und der Patient sich nicht unter dem Risiko einer Exazerbation befand. Die ICS/LABA-Komponente konnte in keinem der Behandlungsarme angepasst oder abgebrochen werden.</p> <p>Die GINA-Leitlinien empfehlen, einen angemessenen Zeitpunkt für eine Deeskalation zu wählen (keine Infektion der Atemwege, der Patient befindet sich nicht auf einer Reise) und den Baseline-Status zu dokumentieren (Symptomkontrolle und Lungenfunktion), einen schriftlichen Asthma-Handlungsplan bereitzustellen, Symptome zu beobachten und eine Nachbeobachtungsvisite zu vereinbaren.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p>Primärer Zielparameter: Nachweis der Nichtunterlegenheit entweder von IND/GLY/MF 150/50/80 µg oder von IND/GLY/MF 150/50/160 µg im Vergleich zu einer freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason+Tiotropium im Hinblick auf die mittels des <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (AQLQ) ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 24-wöchiger Behandlung.</p> <p>Sekundäre Zielparameter: Beurteilung von IND/GLY/MF 150/50/80 µg und IND/GLY/MF 150/50/160 µg im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason+Tiotropium im Hinblick auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • die mittels der FEV1 zum Talspiegel ermittelte Lungenfunktion nach 24-wöchiger Behandlung; • die mittels des AQLQ ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität über die 24-wöchige Behandlung; • die mittels des ACQ-7 ermittelte Asthmakontrolle über die 24-wöchige Behandlung; • die mittels der forcierten Vitalkapazität (<i>forced vital capacity</i>, FVC) und des mittleren expiratorischen Flusses zwischen 25 % und 75 % der FVC (FEF₂₅₋₇₅) ermittelte Lungenfunktion über die 24-wöchige Behandlung. <p>Explorative Zielparameter: Beurteilung von IND/GLY/MF 150/50/80 µg und IND/GLY/MF 150/50/160 µg im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason+Tiotropium im Hinblick auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • die mittels des <i>eDiary</i> ermittelten Symptome über die 24-wöchige Behandlung; • die mittels des PEF ermittelte Lungenfunktion über die 24-wöchige Behandlung;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<ul style="list-style-type: none"> den mittels des <i>eDiary</i> ermittelten Gebrauchs von Bedarfsmedikation über die 24-wöchige Behandlung; das Auftreten von Asthmaexazerbationen je nach Kategorie (mild, moderat, schwer) über die 24-wöchige Behandlung; ein Behandlungsversagen (Eskalation der Begleittherapie oder Hinzunahme einer Langzeitbehandlung zum kontinuierlichen, chronischen Gebrauch) über die 24-wöchige Behandlung; den mittels <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) ermittelten Gesundheitszustandes über die 24-wöchige Behandlung; den mittels des <i>eDiary</i> ermittelten Gebrauchs von Bedarfsmedikation über die 24-wöchige Behandlung; Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Vitalparameter, EKG und Laborparameter).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlen berücksichtigten die folgenden Betrachtungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Es sollte eine Power von mindestens 90 % für den primären Endpunkt, den Nachweis der Nichtunterlegenheit entweder von IND/GLY/MF 150/50/80 µg oder von IND/GLY/MF 150/50/160 µg im Vergleich zu einer freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason+Tiotropium im Hinblick auf die mittels des AQLQ ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 24-wöchiger Behandlung, erreicht werden (mit Adjustierung für Multiplizität). Es wurden folgende Annahmen getroffen: 0,25 Punkte als Nichtunterlegenheitsmarge, Null als Punktschätzer für den Behandlungseffekt, ein einseitiges Alpha-Level von 0,025 und 0,8 als Standardabweichung, basierend auf den Studien QMF149E2203 und der Publikation Kerstjens <i>et al.</i> 2012 [73]. <p>Unter der Annahme einer <i>Dropout</i>-Rate von 10 % ergab die Berechnung, dass eine Fallzahl von 1251 (d. h. 417 pro Behandlungsarm) eine Power von 99 % bei Adjustierung für Multiplizität (<i>trimmed Simes</i>-Test, [74]) würde.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Alle einschlussfähigen Patienten wurden bei Visite 201 mittels IRT in einen der Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine Randomisierungsliste der Patienten wurde durch den Anbieter der IRT unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuweisung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisierte, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach vorheriger ICS-Dosierung (mittel- oder hochdosiert) der ICS/LABA-Kombination und nach Region stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Prüfarzt oder sein/ihr Stellvertreter kontaktierte das IRT, nachdem bestätigt worden war, dass der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte. Die IRT wies dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die dazu verwendet wurde, den Patienten mit einem Behandlungsarm in Verbindung zu bringen, und die eine einzigartige Medikationsnummer für die erste Packung Studienmedikation, die dem Patienten zugeteilt wurde, spezifizierte. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anrufer nicht mitgeteilt. Jedes Auftreten einer Abweichung von der Randomisierung (<i>code break</i>) wurde dem klinischen Team und dem Monitor durch IRT mitgeteilt. Diese Funktionalität wurde bis zum Studienende oder der Anweisung durch Novartis aufrechterhalten.
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 in der Randomisierungsliste enthaltenen Randomisierungsnummern waren mit den verschiedenen Behandlungsarmen verbunden, die wiederum mit Medikationsnummern in Verbindung standen. Eine separate Medikationsliste wurde durch oder unter der Verantwortung des Novartis <i>Drug Supply Management</i> unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuweisung von Medikationsnummern zu Packungen mit Studienmedikation(en) automatisierte, erstellt.
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 Studie war teilverblindet. Vergleichsarm Salmeterol/Fluticason+Tiotropium: <u>a) und b):</u> offen <u>c):</u> verblindet <ul style="list-style-type: none">Die freie Dreifach-Kombination aus Salmeterol/Fluticason+Tiotropium war offen erkennbar (für Prüfarzte und Patienten, a und b). Der Sponsor, inklusive der Datenanalysten (c), war jedoch hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch folgende Maßnahmen verblindet:<ul style="list-style-type: none">- Daten der Randomisierung und Behandlungscodes waren strikt vertraulich bis zum Zeitpunkt der Entblindung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<ul style="list-style-type: none"> - Prüfbögen waren gegenüber dem Team des Sponsors verblindet. <p>Interventionsarme IND/GLY/MF: a), b) und c): verblindet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die beiden IND/GLY/MF-Arme waren hinsichtlich der Dosierung gegenüber Patienten, Studienpersonal und Datenanalysten (a, b und c) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum <i>Database lock</i> durch die folgende zusätzliche Maßnahme verblindet: <ul style="list-style-type: none"> - Die Identität der IND/GLY/MF-Dosierung war durch den Gebrauch von Studienmedikation, die hinsichtlich Verpackung, Beschriftung, Einnahmezeitpunkte, Aussehen, Geschmack und Geruch identisch waren, verborgen. <p>Eine Entblindung wurde lediglich in medizinischen Notfällen und am Ende der Studie vorgenommen. Am Ende der Studie wurden relevante Protokollabweichungen bestimmt. Nachdem dies abgeschlossen war, wurde die Datenbank als vollständig bezeichnet. Die Datenbank wurde geschlossen, die Behandlungscodes wurden entblindet und den Datenanalysten zugänglich gemacht.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF waren nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse-Sets:</p> <p><i>RAN – Randomized Set:</i> Alle Patienten, die eine Randomisierungsnummer erhalten hatten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden gemäß ihrer Randomisierung analysiert.</p> <p><i>FAS – Full Analysis Set:</i> Alle Patienten des RAN-Sets, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Dem <i>Intention-to-treat</i>-Prinzip folgend, wurden Patienten gemäß der Behandlung, zu der sie randomisiert waren, analysiert.</p> <p><i>PPS – Per-Protocol set:</i> Alle Patienten im FAS, die keine bedeutenden Abweichungen vom Studienprotokoll besaßen. Bedeutende Abweichung vom Studienprotokoll wurden im statistischen Analyseplan vor der Schließung der Datenbank und der Entblindung der Studie definiert. Die Patienten wurden gemäß der Behandlung, die sie bekommen hatten, analysiert.</p> <p><i>Safety Set:</i> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<p>erhalten hatten. Die Patienten wurden gemäß der Behandlung, die sie bekommen hatten, analysiert.</p> <p>Das FAS wurde zur Analyse aller Wirksamkeits-Analysen verwendet. Das RAN-Set wurde für die Zusammenfassung der Patientencharakteristika zu Baseline und der demographischen Werte verwendet. Das PPS wurde lediglich für die supportive Analyse des primären Zielparameters verwendet. Das <i>Safety Set</i> wurde für alle Sicherheitsanalysen verwendet.</p> <p>Primärer Zielparameter:</p> <p>Die Veränderung zu Woche 24 gegenüber Baseline des AQLQ-Gesamtwertes wurde als primäre Zielvariable zur Bewertung der Nichtunterlegenheit der beiden Dosierung von QVM149 (IND/GLY/MF 150/50/80 µg und IND/GLY/MF 150/50/160 µg) gegenüber der freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason 50/500 µg + Tiotropium 5 µg verwendet.</p> <p>Die primäre Analyse schloss alle Patienten des FAS ein.</p> <p>Es wurden folgende Nullhypothesen (H_1 & H_2) gegenüber den Alternativhypothesen (H_{a1} & H_{a2}) getestet:</p> <p><u>H_1:</u> QVM149 150/50/160 µg ist gegenüber der freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason 50/500 µg + Tiotropium 5 µg hinsichtlich der Veränderung zu Baseline zu Woche 24 des AQLQ-Gesamtwertes unterlegen.</p> <p><u>H_{a1}:</u> QVM149 150/50/160 µg ist gegenüber der freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason 50/500 µg + Tiotropium 5 µg hinsichtlich der Veränderung zu Baseline zu Woche 24 des AQLQ-Gesamtwertes nicht unterlegen.</p> <p><u>H_2:</u> QVM149 150/50/80 µg ist gegenüber der freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason 50/500 µg + Tiotropium 5 µg hinsichtlich der Veränderung zu Baseline zu Woche 24 des AQLQ-Gesamtwertes unterlegen.</p> <p><u>H_{a2}:</u> QVM149 150/50/80 µg ist gegenüber der freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason 50/500 µg + Tiotropium 5 µg hinsichtlich der Veränderung zu Baseline zu Woche 24 des AQLQ-Gesamtwertes nicht unterlegen.</p> <p>Die primäre Zielvariable wurde durch ein <i>mixed model for repeated measures</i> (MMRM) der FAS analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Feste Effekte:</u> Behandlung, Region, Visite, Vortherapie ICS/LABA (mittel- oder hochdosierte ICS), Interaktion Baseline-Visite, Interaktion Behandlung-Visite • <u>Kovariate:</u> AQLQ-Gesamtwert zu Baseline • <u>Zufälliger Effekt:</u> <i>center nested within region</i> <p>Es wurden die <i>Least-Square</i>-Mittelwerte (LS-MW) der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<p>Behandlungsunterschiede, die Standardfehler, die 97,5 %-Konfidenzintervalle (zweiseitig) und einseitige p-Werte für den Nichtunterlegenheitstest (adjustiert und nichtadjustiert) sowie nominale zweiseitige p-Werte bei Woche 24 jeder Dosierung von QVM149 gegenüber der Kombination aus Salmeterol/ Fluticason 50/500 µg + Tiotropium 5 µg präsentiert</p> <p>Nichtunterlegenheit wurde angenommen, wenn der Multiplizitäts-adjustierte einseitige p-Wert < 0,025 war. Um den <i>family-wise</i> Typ-1-Fehler bei einem einseitige Signifikanzlevel von 0,25 zu kontrollieren, wurde eine Prozedur für multiples Testen basierend auf dem <i>trimmed</i> Simes-Test in [74] verwendet.</p> <p>Das MMRM-Modell basiert auf der Annahme des <i>missing at random</i> für fehlende Werte und bewertet die Behandlungseffekte ohne explizite Ersetzung.</p> <p>Als supportive Analyse wurde eine entsprechende Analyse des PPS-Sets durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Zielparameter:</p> <p>Alle Analysen erfolgten unter Verwendung des FAS.</p> <p><u>AQLQ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Gesamtscores und der einzelnen AQLQ-Domänen gegenüber Baseline zu jeder Post-Baseline-Visite <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung:</u> MMRM (siehe primärer Zielparameter) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 0,5 Punkte zu jeder Post-Baseline-Visite für den Gesamtwert <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung:</u> logistische Regression mittels <i>generalized estimation equation</i> (GEE) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Feste Effekte:</u> Behandlung, Region, Visite, Vortherapie ICS/LABA (mittel- oder hochdosierte ICS), Interaktion Baseline-Visite, Interaktion Behandlung-Visite ○ <u>Kovariate:</u> AQLQ-Gesamtwert zu Baseline ○ Es wurden die adjustierte <i>Odds Ratios</i>, die 95 %-Konfidenzintervalle (zweiseitig) und p-Werte dargestellt. <p><u>Spirometrie:</u></p> <p>Die Veränderungen der FEV1-, FVC- und FEF₂₅₋₇₅-Werte gegenüber Baseline wurden durch MMRM (siehe primärer Zielparameter, mit der Ausnahme, dass die FEV1-, FVC- oder FEF₂₅₋₇₅-Werte zu Baseline als Kovariaten verwendet wurden) analysiert.</p> <p><u>ACQ-7:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-7-Wertes gegenüber Baseline zu jeder Post-Baseline-Visite <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung:</u> MMRM (siehe primärer Zielparameter, mit der Ausnahme, dass der ACQ-7-Wert zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<p>als Kovariate verwendet wurde)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 0,5 Punkte zu jeder Post-Baseline-Visite für den Gesamtwert <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung:</u> GEE (siehe AQLQ, mit der Ausnahme, dass der ACQ-7-Wert zu Baseline als Kovariate verwendet wurde) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Es wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), einschließlich Asthmaexazerbationen, aufgezeichnet. UE, die mit oder nach der ersten Inhalation von Studienmedikation, aber nicht später als 7 Tage (30 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SUE) nach der letzten Applikation von Studienmedikation, begannen, wurden als therapiebedingte UE klassifiziert. Jegliches UE, das vor Einnahme der ersten Studienmedikation begann, wurde als vorheriges UE klassifiziert.</p> <p>Folgende Zusammenfassungen der therapiebedingten UE wurden erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten nach Systemorganklasse (<i>system organ class</i>, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (<i>preferred term</i>, PT) • Gesamtraten nach SOC und PT und maximaler Intensität • Mutmaßlich mit der Studienmedikation in Verbindung stehende UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT <p>Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit den häufigsten UE wurden entsprechend der Behandlung zusammengefasst.</p> <p><u>EKG und Vitalparameter:</u></p> <p>Daten des EKG wurden nach Behandlung und Visite zusammengefasst. Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) wurden nach Behandlung und Visite einschließlich der Veränderungen zu Baseline zusammengefasst. Das Gewicht wurde nach Behandlung und Visite zusammengefasst.</p> <p><u>Laborparameter:</u></p> <p>Alle Laborparameter einschließlich der Veränderung zu Baseline wurden nach Behandlung und Visite zusammengefasst.</p> <p>Explorative Zielparameter:</p> <p><u>Bedarfsmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der mittleren Anzahl täglicher Inhalationen an Bedarfsmedikation gegenüber Baseline über 24 Wochen <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung:</u> Kovarianzanalyse (ANCOVA) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Feste Effekte:</u> Behandlung, Region, Vortherapie ICS/LABA (mittel- oder hochdosierte ICS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Kovariate</u>: Gebrauch von Bedarfsmedikation zu Baseline ○ <u>Effektschätzer</u>: LS-MW, die 95 %-Konfidenzintervall (zweiseitig) und p-Wert <p>Die Analyse wurde für den Gebrauch tagsüber sowie den nächtlichen Gebrauch an Bedarfsmedikation durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Tage ohne Bedarfsmedikation <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung</u>: ANCOVA, siehe oben (mit der Ausnahme, dass der entsprechende Baseline-Wert als Kovariate verwendet wurde) • Zusammenfassungen der oben genannten Analysen (mittlere Anzahl täglicher Inhalationen einschließlich der Aufteilung tagsüber/nachts sowie der Anteil der Tage ohne Bedarfsmedikation) in 8-wöchige Intervalle, analysiert mittels MMRM (siehe primärer Zielparameter, allerdings unter Verwendung der entsprechenden Baseline-Wert als Kovariaten) <p><u>PEF</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mittleren PEF (morgens/abends) gegenüber Baseline über 24 Wochen <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung</u>: ANCOVA, siehe Bedarfsmedikation (mit der Ausnahme, dass der PEF-Wert zu Baseline als Kovariate verwendet wurde) • Zusammenfassungen der Analysen in 8-wöchige Intervalle, analysiert mittels MMRM (siehe primärer Zielparameter, allerdings unter Verwendung des PEF-Wertes zu Baseline als Kovariaten) <p><u>Asthmasymptome (eDiary)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Tage ohne Asthmasymptome <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung</u>: ANCOVA, siehe Anteil der Tage ohne Bedarfsmedikation (mit der Ausnahme, dass der entsprechende Baseline-Wert als Kovariate verwendet wurde) • Zusammenfassungen des Anteils der Tage ohne Asthmasymptome, des mittleren täglichen Symptom-Score über 24 Wochen, sowie des Anteils der Morgen ohne Asthmasymptome beim Erwachen in 8-wöchige Intervalle, analysiert mittels MMRM (siehe primärer Zielparameter, allerdings unter Verwendung der entsprechenden Baseline-Wert als Kovariaten) <p><u>Asthmaexazerbationen</u>:</p> <p>Folgende Parameter wurden über die 24 Wochen analysiert. Die Analysen wurden, wenn spezifiziert, nach Exazerbationskategorie aufgeteilt. Die Kategorien waren: alle (mild, moderat und schwer), moderat oder schwer, schwer.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Exazerbation nach Exazerbations-Kategorie • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation • Annualisierte Rate der Exazerbationen nach Exazerbations-Kategorie • Dauer der Exazerbationen nach Exazerbations-Kategorie • Zeit bis zum dauerhaften Abbruch der Studienmedikation aufgrund einer Exazerbation • Gesamtmenge an OCS-Gebrauch zur Behandlung von Exazerbationen <p>Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Time-To-Event-Analysen:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cox-Regressions-Modell</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Feste Effekte:</u> Behandlung, Region, Visite, Vortherapie ICS/LABA (mittel- oder hochdosierte ICS) und Historie der Exazerbationen in den 12 Monaten vor Screening (ja/nein) ○ <u>Kovariaten:</u> FEV1 vor Inhalation und FEV1 nach Inhalation von Salbutamol/Albuterol (Komponenten der SABA-Reversibilität) ○ <u>Effektschätzer:</u> adjustierte <i>Hazard Ratio</i>, 95 %-Konfidenzintervall (zweiseitig) und p-Werte - <u>Kaplan-Meier-Analysen</u> stratifiziert nach Behandlung und graphische Darstellung • <u>Annualisierte Rate:</u> generalisiertes lineares Modell unter Annahme der negativen binomialen Verteilung <ul style="list-style-type: none"> - <u>Feste Effekte:</u> Behandlung, Region, Visite, Vortherapie ICS/LABA (mittel- oder hochdosierte ICS) und Historie der Exazerbationen in den 12 Monaten vor Screening (ja/nein) - <u>Offset-Variable:</u> log-Exposition - <u>Effektschätzer:</u> <i>Rate Ratio</i>, 95 %-Konfidenzintervall (zweiseitig) und p-Wert • <u>Dauer der Asthmaexazerbationen</u>, definiert als die Summe der Dauer der Tage mit Aufzeichnung einer Exazerbation aller aufgezeichneten Exazerbationen eines Patienten: Elteren-Test stratifiziert nach Region und Historie der Exazerbationen in den 12 Monaten vor Screening (1, 2, ≥ 3) • <u>Gesamtmenge an OCS-Gebrauch:</u> deskriptive Zusammenfassung (d. h. Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler Wert) für jedes OCS <p><u>SGRQ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 für den SGRQ-Wert <ul style="list-style-type: none"> - <u>Auswertung:</u> <i>mixed model</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Feste Effekte</u>: Behandlung, Region, Vortherapie ICS/LABA (mittel- oder hochdosierte ICS) ○ <u>Kovariate</u>: SGRQ-Wert zu Baseline ○ <u>Zufälliger Effekt</u>: <i>center nested within region</i> ○ <u>Abschätzung der Freiheitsgrade</u>: Kenward-Roger Näherung [75] ○ <u>Effektschätzer</u>: LS-MW, 95 %-Konfidenzintervall (zweiseitig) und p-Wert <p>Es wurde die <i>Maximum-Likelihood</i>-Methode angewendet. Es erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte zum Studienende. Wenn ein SGRQ-Wert 7 Tage nach der letzten Verabreichung von Studienmedikation gemessen wurde, wurde er als fehlend betrachtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Studienprotokoll waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 1426 Patienten wurden randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 474 auf QVM149 150/50/80 µg einmal täglich via Breezhaler[®]; • 476 auf QVM149 150/50/160 µg einmal täglich via Breezhaler[®]; • 476 auf Sal/Flu 50/500 µg zweimal täglich via Accuhaler[®] + Tiotropium 5 µg einmal täglich via Respimat[®] (ein Patient dieser Behandlungsgruppe wurde fälschlicherweise randomisiert, obwohl er ein <i>Screening Failure</i> war, erhielt aber keine Behandlung). <p>b) 1425 Patienten erhielten die geplante Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 474 erhielten QVM149 150/50/80 µg einmal täglich via Breezhaler[®]; • 476 erhielten QVM149 150/50/160 µg einmal täglich via Breezhaler[®]; • 475 erhielten Sal/Flu 50/500 µg zweimal täglich via Accuhaler[®] + Tiotropium 5 µg einmal täglich via Respimat[®] <p>c) Alle Patienten, welche die geplante Studienmedikation erhielten, wurden für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (siehe Punkt b).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ¹
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm, Abbildung 4-23
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 05. Februar 2018 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 19. Juli.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

¹) Es wurde sich an den Vorgaben des Studienprotokolls bzw. des *Clinical Study Reports* der ARGON-Studie orientiert; Angaben zu *post-hoc*-Analysen für die Nutzenbewertung finden sich in den Abschnitten 4.2 und 4.3.

²) Es wurden die Dosierungskategorien nach der GINA-Leitlinie verwendet; die Ausnahme bildete Fluticasonfuroat, für das eine mittlere Dosierung von 100 µg pro Tag nach der Fachinformation von Relvar Ellipta angenommen wurde [70, 76].

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*, AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*, ATS: *American Thoracic Society*, BPH: *benign prostatic hyperplasia*, CCV: *cardio-cerebrovascular*, CRF: *Case Report Form*, CSR: *Clinical Study Report*, EKG: *Elektrokardiogramm*, ERS: *European Respiratory Society*, FAS: *Full Analysis Set*, FEV1: *expiratorische Einsekundenkapazität (forced Expiratory Volume in 1 second)*, FVC: *forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)*, GEE: *Generalized Estimating Equations*, GLY: *Glycopyrroniumbromid*, H₀: *Nullhypothese*, H_a: *Alternativhypothese*, hCG: *humanes Choriongonadotropin*, ICS: *Inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)*, IND: *Indacaterolacetat*, IND/GLY/MF: *Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat*, ITR: *Interactive Response Technology*, KI: *Konfidenzintervall*, LABA: *Langwirksame Beta-2-Agonisten (long-acting beta-2 agonists)*, LAMA: *Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (long-acting muscarinic antagonists)*, LS-MW: *Least-Square-Mittelwerte*, LTRA: *Leukotrienantagonisten*, MF: *Mometasonfuroat*, MID: *Minimal Important Differenz*, MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*, NYHA: *New York Heart Association*, PEF: *expiratorischer Spitzenfluss (peak expiratory flow)*, OCS: *Orale Kortikosteroide (oral corticosteroids)*, PK: *Pharmakokinetik*, PPS: *Per-Protocol Set*, PRO: *Patient Reported Outcome*, PT: *bevorzugte Bezeichnung (preferred term)*, QVM149: *Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat*, RAN: *Randomized Set*, SABA: *Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (short-acting beta-2 agonists)*, SAMA: *Kurzwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (short-acting muscarinic antagonists)*, SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*, SNRI: *Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (serotonin-noradrenalin-reuptake-inhibitors)*, SOC: *Systemorganklasse (system organ class)*, UE: *Unerwünschte Ereignisse*, WPAI: *Work Productivity and Activity Impairment*

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

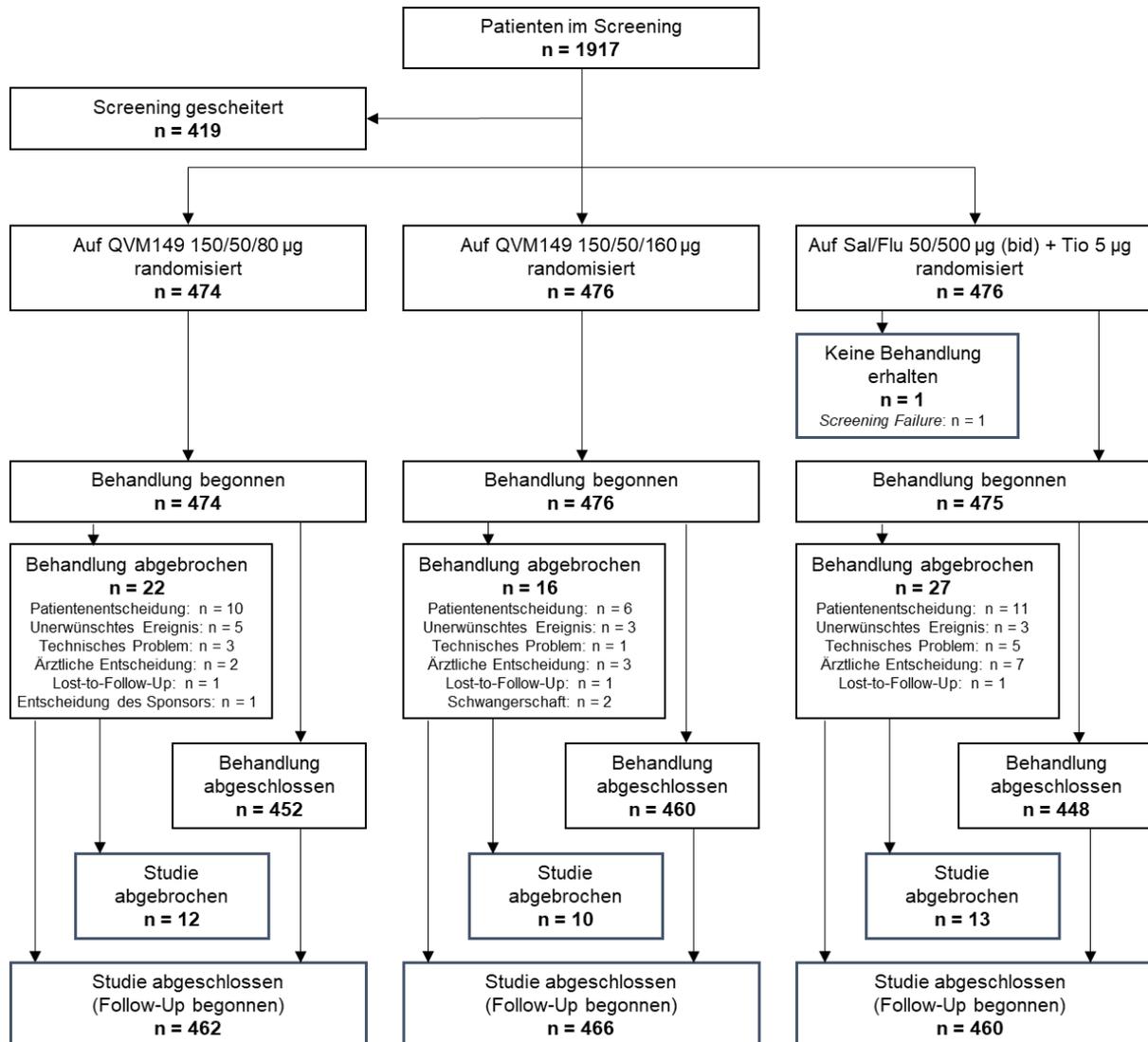


Abbildung 4-23 (Anhang): Patientenfluss in der Studie ARGON

QVM149: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, bid: zweimal täglich

Tabelle 4-97 (Anhang): Patientenfluss

Patientenfluss (RAN/FAS)	Behandlungsgruppen		Gesamt n (%)
	IND/GLY/ MF 160 n (%)	SAL/FLU + TIO n (%)	
<i>Randomized Set</i> (RAN)	242 (100,0)	232 (100,0)	474 (100,0)
<i>Full Analysis Set</i> (FAS)	242 (100,0)	232 (100,0)	474 (100,0)
Studienabbruch (FAS)	9 (3,7)	10 (4,3)	19 (4,0)
Gründe für Studienabbruch			
Patientenentscheidung	5 (2,1)	4 (1,7)	9 (1,9)
Unerwünschtes Ereignis¹	1 (0,4)	2 (0,9)	3 (0,6)
Gutartige Neubildung	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Atopische Dermatitis	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Haemorrhagischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Arztentscheidung	2 (0,8)	3 (1,3)	5 (1,1)
<i>Lost-follow-up</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Abbruch der Studienmedikation (FAS)	11 (4,5)	14 (6,0)	25 (5,3)
Unmittelbarer Studienabbruch	4 (1,7)	6 (2,6)	10 (2,1)
Verbleib in der Studie für eine gewisse Zeit	5 (2,1)	4 (1,7)	9 (1,9)
Verbleib in der Studie bis zum Studienende	2 (0,8)	4 (1,7)	6 (1,3)
Primärer Grund für Abbruch der Studienmedikation			
Patientenentscheidung	5 (2,1)	5 (2,2)	10 (2,1)
Unerwünschtes Ereignis	1 (0,4)	3 (1,3)	4 (0,8)
Arztentscheidung	3 (1,2)	5 (2,2)	8 (1,7)
<i>Lost-follow-up</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Technische Probleme	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patienten.			
¹) Es gab mindestens einen Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis, das zum Studienabbruch führte.			
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, RAN: <i>Randomized Set</i> , SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 µg			

Tabelle 4-98 (Anhang): Dauer der Studienteilnahme unter Behandlung

	Behandlungsgruppen		
Dauer der Studienteilnahme unter Behandlung (FAS)	IND/GLY/ MF 160 (N=242)	SAL/FLU + TIO (N=232)	Gesamt (N=474)
Dauer der Studienteilnahme unter Behandlung			
Mittelwert ± SD (in Tagen)	166,0 ± 20,09	163,8 ± 26,29	164,9 ± 23,33
Median (in Tagen)	169,0	169,0	169,0
Spanne (in Tagen)	6–186	16–194	6–194
Die Dauer der Studienteilnahme wurde definiert als der Zeitraum zwischen Abgabe der Einverständniserklärung bis zum Ende des einwöchigen <i>Follow-Ups</i> .			
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), TIO: Tiotropium 5 µg			

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 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CQVM149B2306 – ARGON

Studie: CQVM149B2306 – ARGON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Protocol CQVM149B2306: A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma	CTP Studie ARGON
Clinical Study Report CQVM149B2306: A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma	CSR Studie ARGON

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (IND/GLY/MF 80: IND/GLY/MF 160: SAL/FLU + TIO) und wurde nach vorheriger ICS-Dosierung (mittel- oder hochdosiert) der ICS/LABA-Kombination und nach Region stratifiziert.

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:

Eine Randomisierungsliste der Patienten wurde durch den Anbieter der IRT unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuweisung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisierte, erstellt.

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:

Die Studie war teilverblindet. Die freie Kombination SAL/FLU + TIO war für die Patienten offen erkennbar. Die Identität der beiden Dosierungen von IND/GLY/MF waren gegenüber den Patienten, verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst nach Datenbankschluss.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war teilverblindet. Die freie Kombination SAL/FLU + TIO war für das Prüfpersonal offen erkennbar. Die Identität der beiden Dosierungen von IND/GLY/MF war gegenüber dem Prüfpersonal verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst nach Datenbankschluss.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle im Protokoll spezifizierten Endpunkte wurden im CSR berichtet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

Die ARGON-Studie ist eine prospektive, randomisierte, teilweise verblindete, aktiv kontrollierte multizentrische Phase-III-b-Studie mit drei parallelen Gruppen „IND/GLY/MF 80“ (1), „IND/GLY/MF 160“ (2) und „SAL/FLU + TIO“ (3). Die Randomisierung aller einschlussfähigen Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme stratifiziert nach Dosierung der ICS-Komponente der ICS/LABA-Vorthherapie bei Randomisierung (mittel- oder hochdosiert) sowie nach Region. Die Studienzentren verwendeten hierfür eine zentrale *Interactive Response Technology* (IRT), sodass die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Es wurde ein teilverblindetes Studiendesign gewählt. Die freie Kombination SAL/FLU + TIO war sowohl für Patienten als auch Prüfpersonal offen erkennbar. Um das Verzerrungspotenzial zu minimieren, waren die Datenanalysten und alle Mitarbeiter von Novartis jedoch hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Zudem war die Identität der Dosierungen von IND/GLY/MF (Gruppen 1 und 2) gegenüber Patienten, Prüfpersonal, Datenanalysten und allen Mitarbeiter von Novartis verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst nach Datenbankschluss. Es wurde das beschriebene teilverblindete Studiendesign verwendet, um die Optionen zu einer möglichst flexiblen patientenindividuellen Therapieanpassung zu gewährleisten; in diesem Rahmen war auch eine Deeskalation der Tiotropium-Komponente im Vergleichsarm erlaubt. Dies wäre durch ein gänzlich verblindetes Studiendesign nicht umzusetzen. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, indem alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten würden, da alle im Protokoll spezifizierten Endpunkte im CSR berichtet wurden. Es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die für ein hohes Verzerrungspotenzial sprechen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die ARGON-Studie als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Tod jeglicher Ursache / ARGON****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes „Tod jeglicher Ursache“ erfolgt für die Studie ARGON auf Basis der ITT-Population (Analysepopulation: FAS). Zwar handelt es sich bei der ARGON-Studie um eine nur teilweise verblindete Studie; da der Endpunkt jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Es gibt für die Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Morbidität – Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 /ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt „Asthmakontrolle anhand des ACQ-5“ handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Rücklaufquoten lagen für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei > 90 % (siehe Tabelle 4-32). Zudem waren die Datenanalysten verblindet

und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotential auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Endpunkt: Morbidität – Jegliche Exazerbationen (mild, moderat, schwer) / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF waren verblindet (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt). Bei den Endpunkten zu milden und moderaten Exazerbationen kann aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieser Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten oder den Arzt nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips. Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte zu milden und moderaten Exazerbationen aufgrund des nur teilweise verblindeten Studiendesigns als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Schwere Exazerbationen / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF waren verblindet (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt). Der Endpunkt „schwere Exazerbationen“ sowie die Einzelkomponenten wurden jedoch anhand objektiv feststellbarer Kriterien bewertet, sodass für diese Endpunkte für die ARGON-Studie nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden kann. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips. Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte zu schweren Exazerbationen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Asthmasymptome anhand des *eDiary* / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt zu Asthmasymptomen anhand des eDiary handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Dokumentationsrate lag für die bewertungsrelevante Population der Patienten in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei mindestens ~70 % der Patienten zwischen 70 % und 100 % (siehe Tabelle 4-43). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotential auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Endpunkt: Morbidität – Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des eDiary / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt zum Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des eDiary handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Dokumentationsrate lag für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei > 70 % der Patienten zwischen 70 % und 100 % (siehe Tabelle 4-48). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotential auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Endpunkt: Morbidität – Lungenfunktion anhand der FEV1 / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes „Lungenfunktion anhand der FEV1“ erfolgt für die Studie ARGON auf Basis der ITT-Population (Analysepopulation: FAS). Zwar handelt es sich bei der ARGON-Studie um eine nur teilweise verblindete Studie; da die FEV1 jedoch anhand objektiver, spirometrischer Methoden bestimmt wurde, wird auch für die ARGON-Studie nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Es gibt für beide Studien keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Lebensqualität – AQLQ-S / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt zur Lebensqualität anhand des AQLQ-S handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Rücklaufquoten lagen für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen und zu allen Erhebungszeitpunkten bei > 90 % (siehe Tabelle 4-57). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine

aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotential auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Endpunkt: Lebensqualität – SGRQ / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei dem Endpunkt zur Lebensqualität anhand des SGRQ handelt es sich um einen patientenberichteten

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Endpunkt; aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes daher als hoch eingestuft. Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Die Analyse erfolgte anhand des ITT-Prinzips (Analysepopulation: FAS) und die Rücklaufquoten lagen für die bewertungsrelevante Population in den Studienarmen bei > 90 % (siehe Tabelle 4-63). Zudem waren die Datenanalysten verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Da es sich bei ARGON um eine aktiv kontrollierte Studie handelt, die als Kontrolle ebenfalls eine Kombination aus ICS/LABA + LAMA verwendet, ist das Verzerrungspotenzial auf Patientenebene als niedrig einzuschätzen.

Endpunkt: Nebenwirkungen – Jegliche UE, UE differenziert nach Schweregrad, Studienabbrüchen aufgrund von UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE / ARGON

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse erfolgte anhand der *Safety*-Population. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Bei den Endpunkten zu jeglichen UE, UE differenziert nach Schweregrad, Studienabbrüchen aufgrund von UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE kann aufgrund des teilweise verblindeten Studiendesigns eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieser Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte anhand der *Safety*-Population. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Die Datenanalysten waren verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte jeglichen UE, UE differenziert nach Schweregrad, Studienabbrüchen aufgrund von UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE aufgrund des nur teilweise verblindeten Studiendesigns als hoch eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen – SUE / ARGON**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte anhand der *Safety*-Population. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

In der ARGON-Studie fand keine Verblindung hinsichtlich der Intervention IND/GLY/MF und der Behandlung im Kontrollarm der Studie statt; lediglich die beiden Dosierungen von IND/GLY/MF (die mittlere Dosis IND/GLY/MF 80 ist in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt) waren verblindet. Für die Endpunkte zu SUE ist jedoch nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auszugehen. Die Analyse erfolgte anhand der *Safety*-Population. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Die Datenanalysten waren verblindet und eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte zu SUE als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

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.

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

- 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.
 - 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.

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

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:

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

- 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:

Anhang 4-G: Anhebungsregel für Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit signifikantem Interaktions-p-Wert

Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte mit signifikantem Interaktions-p-Wert

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
Bedarfsmedikation nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr												
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24												
Tägliche Anzahl der Hübe Bedarfsmedikation am Tag												
Mittelwertdifferenz: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	0,180	ja	0,046 *	ja	-0,12	-0,12	ja	0,094	ja	0,180	nein	nein
Mittelwertdifferenz: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	0,019 *	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ja

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions-p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschlussbewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vorthherapie		Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel-dosierte ICS/LABA ¹	hoch-dosierte ICS/LABA						
SQRQ nach Alter												
Responderanalyse												
Gesamtscore												
RR: Alter = 18–39 Jahre	0,783	ja	0,270	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Alter = 40–64 Jahre	0,003 *	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ja
RR: Alter = ≥ 65 Jahre	0,315	ja	0,856	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
UE-Gesamtraten nach Asthmaexazerbationen im Vorjahr												
Dichotome Analyse												
SUE												
RR: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	0,074	ja	0,130	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	0,122	ja	0,066	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
SUE ohne asthma-spezifische Ereignisse												
RR: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	0,109	ja	0,159	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair[®] Breezhaler[®])

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

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vorthherapie		Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
RR: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	0,166	ja	0,096	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
Schwere UE ohne asthma-spezifische Ereignisse												
RR: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = 1	0,239	ja	0,158	nein	-	-	-	-	-	-	-	nein
RR: Asthmaexazerbationen im Vorjahr = ≥ 2	0,054	ja	0,017 *	ja	3,71	7,27	ja	0,031 *	nein	-	-	nein
<p>In der Analyse wird das RR, das <i>Rate Ratio</i> und die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 berücksichtigt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Für die Effektschätzer der Gesamtpopulation, der Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind und die Interaktions-p-Werte zur Vorthherapie der Gesamtpopulation siehe Anhang 4-H.</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, MF: Mometasonfuroat, RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, TIO: Tiotropium 5µg</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Endpunkte der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionsterm nicht vor (siehe Tabelle 4-100).

Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)

Anhang 4-H: Vollständige Darstellung der für dieses Dossier relevanten Ergebnisse als unveränderte Ausgabe der Statistik-Software

Dieser Anhang enthält die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Population (ARGON-Teilpopulation, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist), der ARGON-Gesamtpopulation und der ARGON-Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist. Außerdem enthält dieser Anhang jeweils für jede Population alle Subgruppenanalysen, d. h. sowohl solche mit signifikantem Interaktionsterm, die bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben sind, als auch solche, für die der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist.

Die Darstellung der Ergebnisse in diesem Anhang enthält alle notwendigen Angaben und erfolgt in unveränderter Form der Softwareausgabe. Anhang 4-H ist diesem Modul in separaten Dateien beigelegt.

Separate Dateien des Anhang 4-H:

- Anhang 4-H-1: Bewertungsrelevante Population (ARGON-Teilpopulation, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist)
- Anhang 4-H-2: ARGON-Gesamtpopulation
- Anhang 4-H-3: ARGON-Teilpopulation, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist