

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

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

*Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
(Trimbow[®])*

Chiesi GmbH

Modul 4 A

Asthma bronchiale

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 08.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.2.1 Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	39
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	40
4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte	41
4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	54
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen	55
4.2.5.5.2 Darstellung der Subgruppen.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	63

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	65
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	81
4.3.1.3.1.1	Mortalität.....	83
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Asthma-Exazerbationen.....	86
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Asthmasymptome und -kontrolle.....	91
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Notfallmedikation.....	96
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Krankenhausaufenthalte.....	100
4.3.1.3.1.6	Morbidität: EQ-5D-3L VAS.....	105
4.3.1.3.1.7	Ergänzende Darstellung zur Lungenfunktion.....	108
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Asthmakontrollfragebogen ACQ.....	111
4.3.1.3.1.9	Sicherheit: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen.....	114
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	132
4.3.1.3.2.1	Durchgeführte Subgruppenanalysen – RCT.....	133
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm – RCT.....	139
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	148
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	149
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	149
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	149
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	149
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	150
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	150
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	152
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	153
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	153
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	153
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	154
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	154
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	156
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	156
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	157
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	157
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	157
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	158
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	158

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	159
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	159
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	161
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	169
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	169
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	169
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	169
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	170
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	170
4.6	Referenzliste.....	172
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	177
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	184
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	188
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	189
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	235
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	253
	Anhang 4-G : Subgruppenanalysen.....	277

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von BDP/FF/G:	16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von BDP/FF/G:	28
Tabelle 4-3: In der Studie TRIGGER erhobene und zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogene Endpunkte	40
Tabelle 4-4: 4-stufige Skala des Asthmasymptom-Score	43
Tabelle 4-5: Übersicht über die Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte	55
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der TRIGGER-Studie: Demographie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der TRIGGER-Studie: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität	83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	85
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Asthma-Exazerbationen	86
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Rate an schweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Rate an mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Asthmasymptome und -kontrolle.....	91
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmasymptome und -kontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Asthmasymptom-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Einsatz von Notfallmedikation.....	96
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einsatz von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Einsatz von Notfallmedikation (Inhalationen/Tag)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Krankenhausaufenthalten.....	100
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankenhausaufenthalte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Anzahl der Besuche der Notaufnahme wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anzahl der nicht vorher vereinbarten Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Anzahl der Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wegen Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-45: Operationalisierung der EQ-5D-3L VAS	105
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials der EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung des VAS-Scores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Lungenfunktionsparametern	108
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lungenfunktionsparameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Veränderung zur Baseline im Prä-Bronchodilatator Wert in Woche 26 und 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „FEV ₁ -Response in Woche 26 und 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Asthmakontrollfragebogen ACQ-5.....	111
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Asthmakontrollfragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung des ACQ-5-Scores bei jeder klinischen Untersuchung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	113
Tabelle 4-55: Ergebnisse für ACQ-5 Response in Woche 26 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sicherheit	115
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-60: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Herzerkrankungen.....	119
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	119
Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen des Immunsystems	119

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.....	120
Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen.....	120
Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis: nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Untersuchungen	121
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	121
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	121
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen des Nervensystems	122
Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	122
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Gefäßerkrankungen.....	123
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Asthma	123
Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Nasopharyngitis	123
Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Kopfschmerzen	124
Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Virale Infektionen der Atemwege.....	124
Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Bronchitis	125
Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Infektionen der oberen Atemwege.....	125
Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Pharyngitis	125
Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Dysphonie	126
Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Rückenschmerzen	126
Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Bluthochdruck.....	127
Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Erhöhter Blutdruck.....	127

Tabelle 4-84: Ergebnisse für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	128
Tabelle 4-85: Ergebnisse für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Asthma	128
Tabelle 4-86: Ergebnisse für schweres unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	129
Tabelle 4-87: Ergebnisse für schweres unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Asthma	129
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-89: Ergebnisse für MACE-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-90: Matrix der Subgruppenanalysen für TRIGGER: BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium Respimat®	134
Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TRIGGER: BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium Respimat®	135
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Region	139
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Grad der Reversibilität beim Screening	140
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Region	142
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Asthmasymptom-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Raucherstatus	144
Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Grad der Reversibilität beim Screening	146
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „ACQ-5 Response in Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Alter.....	146
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „ACQ-5 Response in Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Region	147
Tabelle 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien	148
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	150
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	151
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	152
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	154
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	154
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	155
Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	157
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	169
Tabelle 4-112: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	189
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRIGGER.....	235
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRIGGER.....	254

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie TRIGGER.	76
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Grad der Reversibilität beim Screening delta $FEV_1 > 200 \leq 400$ mL	141
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Grad der Reversibilität beim Screening delta $FEV_1 > 400$ mL	142
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Europa.....	143
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Rest der Welt	144
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie TRIGGER.	252

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthmakontrollfragebogen (<i>Asthma control questionnaire</i>)
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATS/ERS	<i>American Thoracic Society / The European Respiratory Society</i>
BDP	Beclometason
BDP/FF	Beclometason/Formoterol
BDP/FF/G	Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
BMI	<i>Body-mass-index</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>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DBP	Diastolischer Blutdruck
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D-3L	<i>EuroQuality of Life-5-Dimensional-3-Level</i> (Fragebogen)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FF	Formoterol
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>forced vital capacity</i>)
G	Glycopyrronium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HS	<i>High strength</i>
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)

ICTRP	<i>International Trials Registry Platform Search Portal</i> der WHO
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptoragonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MAR	<i>Missing at random</i>
MCID	Minimale klinisch relevante Verbesserung (<i>minimal clinically important difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MS	<i>Medium strength</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (<i>peak expiratory flow</i>)
PRO	<i>Patient reported outcome</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SABA	Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonists</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
Tio	Tiotropium
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</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

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G) zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Grundlage der Zulassung und randomisierten, kontrollierten Studien (*randomised controlled trials*; RCT) zu benennen.

Wie im Beratungsgespräch am 9. September 2020 vom G-BA festgelegt, besteht folgende zVT für die fixe Wirkstoffkombination BDP/FF/G in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet [1]:

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer patientenindividuellen Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von:

- Mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA
- oder
- hochdosiertes ICS und LABA.

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer Therapie mit hochdosiertem ICS und LABA und LAMA.

Die zugelassene Dosis von BDP/FF/G beträgt 87/5/9 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 172/5/9 µg (Trimbow[®] HS). Die angegebenen Dosen entsprechen den Mengen an Wirkstoffen, die am Mundstück des Inhalators abgegeben werden. Dies entspricht einer am Ventil abgemessenen Dosis von 100/6/10 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 200/6/10 µg (Trimbow[®] HS). In Berichten zu klinischen Studien zu BDP/FF/G werden teilweise Dosisangaben auf Basis der Salz-Form des Wirkstoffs Glycopyrronium (Glycopyrroniumbromid) gemacht. Dies führt zu einer am Mundstück abgegebenen Dosis von 87/5/11 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 172/5/11 µg (Trimbow[®] HS), wenn Glycopyrroniumbromid angegeben wird. Analog beträgt die am Ventil abgemessene Dosis 100/6/12,5 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 200/6/12,5 µg (Trimbow[®] HS).

Datenquellen

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung basiert auf der dreiarmligen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie TRIGGER. Diese wurde in einer systematischen bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* sowie einer 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) unter Berücksichtigung der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert (s. Abschnitt 4.3.1.1 bzw. Anhang 4-A und Anhang 4-B). Zusätzlich wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA vorgenommen.

Auf Basis der Daten der Studie TRIGGER wird der Zusatznutzen von BDP/FF/G zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem **hochdosierten** inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, abgeleitet. TRIGGER untersucht die Therapie von hochdosiertem BDP/FF/G im Vergleich zu hochdosiertem BDP/FF sowie zu hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium (Spiriva® Respimat®). Der Vergleich mit der zVT hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium war nicht verblindet, da das Tiotropium mit einem separaten Inhalator eingenommen wurde.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem **mitteldosierten** inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, fanden sich keine Studiendaten, die alle Einschlusskriterien erfüllten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von BDP/FF/G:

#		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Asthmapatienten, deren Asthmaerkrankung trotz Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA unzureichend kontrolliert ist	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien
2	Intervention	2 x täglich 2 Inhalationen BDP/FF/G ¹ 100/6/12,5 µg ² oder BDP/FF/G ¹ 200/6/12,5 µg ²	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien

#		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie. Vortherapie mitteldosiertes ICS/LABA: <ul style="list-style-type: none"> • mitteldosiertes ICS/LABA/LAMA <u>oder</u> • hochdosiertes ICS/LABA Vortherapie hochdosiertes ICS/LABA: <ul style="list-style-type: none"> • hochdosiertes ICS/LABA/LAMA 	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
5	Studiendesign	RCT	Keine RCT
6	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Studiendauer $<$ 24 Wochen
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

BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrroniumbromid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Langwirksame β_2 -Agonisten; LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

¹G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrronium**bromid**

²Entspricht jeweils der abgemessenen Dosis (= Dosis, die das Ventil verlässt) unter Angabe der Dosis des Salzes Glycopyrroniumbromid. Äquivalente Dosisangaben (am Mundstück abgegebene Dosen und/oder Nicht-Salz-Form der Wirkstoffe, siehe Abschnitt 4.2.1) werden ebenfalls berücksichtigt.

Näheres zur Definition der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Abschnitt 4.2.2. Es wurden nur Studien, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten, zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studienebene, als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat beschrieben und bewertet (Anhang 4-F).

Details zum Design und zur Methodik der eingeschlossenen Studie TRIGGER finden sich in Abschnitt 4.3.1.2 und – entsprechend der CONSORT-Vorgaben – einschließlich eines CONSORT-Flow-Charts in Anhang 4-E. Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von BDP/FF/G sind in Abschnitt 4.3.1.3 für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Eine meta-analytische Zusammenfassung war nicht möglich, da nur eine bewertungsrelevante Studie vorlag. Unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität und der

Evidenzstufe wurde eine abschließende Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von BDP/FF/G vorgenommen (Abschnitt 4.4).

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G) zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem **hochdosierten** inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, wird gemäß den Anforderungen des G-BA die pivotale, dreiarmlige Studie TRIGGER herangezogen.

Als RCT entspricht TRIGGER der Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV. Die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Daten sind hinsichtlich der zugrundeliegenden Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zVT und der gewählten Endpunkte für die zu bewertende Indikation formal geeignet und somit für die Nutzenbewertung zu betrachten. Die in der Studie erhobenen Daten sind zudem repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Somit erlaubt die im Dossier dargestellte Datenlage eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von BDP/FF/G gegenüber der vom G-BA definierten zVT auf Basis der Studie TRIGGER.

Die Studie TRIGGER weist als RCT ein grundsätzlich niedriges Verzerrungspotential auf. Da die Intervention hochdosiertes BDP/FF/G in nur einem Inhalator, die Kontrollbehandlung hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium, welche der vom G-BA festgelegten zVT entspricht, jedoch in zwei verschiedenen Inhalatoren verabreicht werden muss, waren die Studienteilnehmer in diesem Kontrollarm und somit bezüglich dieses Vergleichs nicht verblindet (im Gegensatz zu dem Vergleich BDP/FF/G vs. BDP/FF: die Patienten und Ärzte dieser beiden Studienarme waren verblindet). Daher muss bei den ausschließlich von Patienten berichteten Endpunkten bezüglich des Vergleichs hochdosiertes BDP/FF/G vs. hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium von einer möglichen Verzerrung ausgegangen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Verzerrung tendenziell zugunsten der Behandlung mit hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium ausfiel, da den Patienten in diesem Behandlungsarm bewusst war, dass sie eine im Vergleich zu Ihrer Vorbehandlung höhere Therapiestufe erhielten. Im Gegensatz dazu wurden alle anderen in diesem Dossier dargestellten Endpunkte ausschließlich anhand objektiver Parameter erhoben, weshalb sie trotz der fehlenden Verblindung ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen.

Insgesamt handelt es sich bei allen herangezogenen Endpunkten um patientenrelevante, valide Endpunkte, die für die Ableitung eines Zusatznutzens generell geeignet sind. Deshalb erlaubt die im Dossier dargestellte Datenlage, unter Berücksichtigung oben genannter Unsicherheiten, eine Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

In der Studie TRIGGER trat lediglich ein Todesfall in der Gruppe der mit hochdosiertem BDP/FF/G behandelten Patienten auf, in den anderen Behandlungsgruppen gab es keine Todesfälle. Der erwähnte Todesfall stand nach Einschätzung des Prüfarztes nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen erfolgt die Darstellung der Anzahl der Todesfälle lediglich deskriptiv und wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassend findet sich in der Endpunktkategorie Mortalität weder ein Vorteil noch ein erhöhtes Schadenspotential von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität wurden patientenrelevante Endpunkte bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen, der Asthmasymptome und -kontrolle, des Einsatzes von Notfallmedikation sowie von durch Asthma begründete Krankenhausaufenthalte ausgewertet.

Asthma-Exazerbationen

In dieser Kategorie wurden die Raten an schweren sowie mittelschweren Asthma-Exazerbationen und die Zeiten bis zu deren jeweilig erstmaligem Auftreten in den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium miteinander verglichen (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Zusätzlich wurden in einer Sensitivitätsanalyse die erhobenen Daten bezüglich schwerer und mittelschwerer Asthma-Exazerbationen gepoolt und ebenfalls bezüglich Raten und Zeit bis zum ersten Auftreten verglichen. Bei allen genannten patientenrelevanten Endpunkten sind die Ergebnisse ähnlich und es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium vor.

Asthmasymptome und -kontrolle

Der Vergleich der Asthmasymptome und -kontrolle zwischen den Gruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte durchschnittlicher Asthmasymptom-Score, prozentualer Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen und prozentualer Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Dabei wurde jeweils die Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum der Studie analysiert. In keinem der genannten Endpunkte traten statistisch signifikante Unterschiede auf. Bei der Veränderung des prozentualen Anteils an Asthmasymptom-freien Tagen über 52 Wochen ergab sich ein numerischer Vorteil für die zu bewertende Behandlung mit hochdosiertem BDP/FF/G (adjustierte Mittelwertdifferenz 3,843 [95%-KI: -0,090; 7,777], p-Wert: 0,055).

Notfallmedikation

In diesem Vergleich der Behandlungen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium wurden die patientenrelevanten Endpunkte durchschnittlicher Einsatz der Notfallmedikation Salbutamol und prozentualer Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation, jeweils als Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum der Studie, analysiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Krankenhausaufenthalte

Der Vergleich der Behandlungen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium wurde in dieser Kategorie in den patientenrelevanten Endpunkten Krankenhausaufenthalte, Tage im Krankenhaus, Besuche der Notaufnahme, nicht vorher vereinbarte Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge und Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Dabei wurde jeweils die Anzahl der durch Asthma ausgelösten Ereignisse analysiert. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Dauer von durch Asthma ausgelösten Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden ausgewertet. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

EQ-5D-3L-VAS

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie TRIGGER wurden die Symptome der Patienten mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D-3L abgefragt. Zusätzlich diente der die visuelle Analogskala VAS zur Quantifizierung des Gesundheitsstatus der Patienten. Die Auswertung der Veränderung des VAS in Woche 52 der Behandlung im Vergleich zu Baseline ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium (Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Zusammenfassend finden sich in der Endpunktkategorie Morbidität keine Beweise für einen Zusatznutzen von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

ACQ-5

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie TRIGGER mit dem Fragebogen ACQ-7 abgefragt, welcher für das vorliegende Dossier als ACQ-5 als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung neu ausgewertet wurde. Weder die Analyse der Veränderung des ACQ-5-Scores in Woche 52 im Vergleich zur Baseline noch des Anteils der ACQ-5 Responder (Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte im Vergleich zur Baseline) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium (Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Entsprechend finden sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Beweise für einen Zusatznutzen von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie unerwünschte Ereignisse (UE) wurden die Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE (SUE), der schweren UE sowie der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium verglichen (Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Zusätzlich wurde die Zahl der häufigsten UE, SUE sowie schweren UE nach Systemorganklassen (SOC) und *Preferred terms* (PT) des MedDRA verglichen (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1.5 ff.). Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Bei den spezifischen UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (adjustierte Rate Ratio: 0,761, [95%-KI: 0,578; 1,002], p-Wert: 0,052) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (adjustiertes relatives Risiko: 0,508, [95%-KI: 0,255; 1,013], p-Wert: 0,054) zeigten sich numerische Vorteile für das zu bewertende Arzneimittel hochdosiertes BDP/FF/G.

Insgesamt zeigte sich bei den unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein erhöhtes Schadenspotential für hochdosiertes BDP/FF/G gegenüber der Vergleichsbehandlung.

Subgruppenanalysen

Bei den Subgruppenanalysen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte traten bei 189 Testungen insgesamt 8 statistisch signifikante Interaktionsterme auf (Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Geht man davon aus, dass bei vollständig unabhängigen Testungen zum Signifikanzniveau $p < 0,05$ die Auftretenswahrscheinlichkeit falsch-positiver Tests 5 % beträgt, liegt die Anzahl der positiven Interaktionsterme im Bereich der Menge dieser zu erwartenden falsch-positiven Tests. Entsprechend sollten die Ergebnisse nicht konfirmatorisch, sondern lediglich deskriptiv interpretiert werden.

Ebenso ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass die signifikanten Interaktionsterme nicht gehäuft in einer Subgruppe über verschiedene Endpunkte auftraten. Auch dies spricht für ein eher zufälliges Auftreten von Signifikanzen. Die Aussagekraft der Subgruppenresultate wird darüber hinaus grundsätzlich dadurch abgeschwächt, dass die Tests post-hoc durchgeführt wurden und die Studie TRIGGER nicht darauf gepowert war, Unterschiede zwischen den Studienmedikationen, die in Subgruppen auftreten, aufzudecken.

Die Vergleiche zwischen hochdosiertem BDP/FF/G und hochdosiertem BDP/FF (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) ergaben signifikante Vorteile für hochdosiertes BDP/FF/G in den Subgruppen „Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL“ und „Region: Rest der Welt“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ und für die Subgruppen „Alter: ≥ 65 Jahre“ und „Region: Rest der Welt“ im Endpunkt „ACQ-5 Response in Woche 26“.

Nachteile traten in der Subgruppe „Region: Europa“ für den Endpunkt „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ sowie in der Subgruppe „Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL“ für den Endpunkt „Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ auf.

Aus oben genannten Gründen werden keine Anhaltspunkte dafür gesehen, dass der Zusatznutzen anhand einer dieser Subgruppen statt der Gesamtstudienpopulation abgeleitet werden müsste.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Formale Bewertung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich formal für die Nutzenbewertung von **hochdosiertem** BDP/FF/G: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für den Vergleich von **mitteldosiertem** BDP/FF/G liegt kein für die frühe Nutzenbewertung geeigneter Vergleich vor; ein Zusatznutzen ist somit auch hier formal nicht belegt.

Hierbei ist zu beachten, dass die für die Bewertung herangezogene Studie TRIGGER zwar den vom G-BA geforderten Vergleich der **hochdosierten** Fixkombination BDP/FF/G vs. hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium untersucht, allerdings war dies ein explorativer Vergleich mit geringerer Power, der aufgrund der zum Zeitpunkt der Studiengestaltung und -durchführung geltenden Rechtslage nicht darauf ausgerichtet war, eine Überlegenheit von hochdosiertem BDP/FF/G vs. hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium in patientenrelevanten Endpunkten gemäß der Methodik des G-BA zu zeigen. TRIGGER war – ebenso wie die Schwesterstudie TRIMARAN, welche die **mitteldosierten** Fixkombination BDP/FF/G und BDP/FF vergleicht – als Zulassungsstudie geplant, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Dreifachkombination hochdosiertes BDP/FF/G gegenüber der fixen Zweifachkombination hochdosiertes BDP/FF zeigen sollte.

Weiterhin ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studien TRIGGER und TRIMARAN keine Dossierpflicht für die Kombination BDP/FF/G in der Indikation Asthma bestand, da diese Kombination bereits für das Indikationsgebiet COPD verfügbar und erstattungsfähig war, aber nicht der frühen Nutzenbewertung unterlag. Die Einzelwirkstoffe waren schon vor 2011 in der Indikation COPD zugelassen und stellen somit bekannte Wirkstoffe im Sinne des Kap. 5 § 1 Abs. 2a VerfO dar. Dies änderte sich erst mit der Änderung von § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 2. Spiegelstrich der VerfO des G-BA vom 20. Februar 2020, die nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 8. August 2020 in Kraft getreten ist (s. Abschnitt 4.4.1).

Gemäß den Anforderungen der EMA-Richtlinie für Kombinationsarzneimittel mit fixer Dosis bestand das Hauptziel der beiden Studien TRIMARAN und TRIGGER darin, die Wirksamkeit der zusätzlichen Komponente Glycopyrroniumbromid, einem LAMA, gegenüber der Wirksamkeit des bereits zugelassenen Kombinationsproduktes mit BDP/FF (Foster®) als sogenannte „add on“-Therapie zu bewerten [2]. Daher waren die Studien darauf ausgerichtet, die Überlegenheit von BDP/FF/G (Trimbow®) bei Asthmapatienten, deren Erkrankung mit der fixen Zweifachkombination BDP/FF (Foster®) nicht ausreichend kontrolliert war, zu demonstrieren. Demnach waren die Studien, inklusive des unverblindeten Arms der Studie TRIGGER mit der freien Dreifachkombination BDP/FF + Tiotropium, nicht auf einen Vergleich der freien und fixen Dreifachkombinationstherapie ausgerichtet bzw. gepowert.

Weitere Aspekte zu Vorteilen der Therapie mit BDP/FF/G

Bei mit BDP/FF/G behandelten Patienten wurden in den Studien TRIGGER und TRIMARAN gegenüber der Vergleichsmedikation BDP/FF Verbesserungen der Lungenfunktion erzielt, welche nach 26 Wochen sowohl für den Vergleich der Kombinationen mit hochdosiertem als auch mit mitteldosiertem BDP mit der Dreifachkombination BDP/FF/G signifikant größer als mit der Zweifachkombination BDP/FF waren [3]. In einer gepoolten Analyse der Daten aus den beiden Studien wurde zudem deutlich, dass die Gabe der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G im Vergleich mit der Zweifachkombination BDP/FF die Rate pro Patient und Jahr an schweren und mittelschweren Asthma-Exazerbationen signifikant stärker reduzierte und die Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren bzw. mittelschweren Asthma-Exazerbation signifikant verlängerte. Neben der Verringerung der Belastung der Patienten durch Asthma-Exazerbationen wurde eine Verbesserung der Asthmasymptomatik der Patienten erreicht, die im direkten Vergleich der hochdosierten Drei- und Zweifachkombinationen in den Parametern Asthmasymptom-freie Tage, Tage mit Asthmakontrolle und ACQ-7 Score zu mehreren Zeitpunkten der Studie signifikant besser mit BDP/FF/G war als mit BDP/FF. Da schweres und unkontrolliertes Asthma negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat [4-6], kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung der Patienten mit BDP/FF/G deren Leidensdruck deutlich verringert. Beide Studien zeigen außerdem, dass die jeweiligen Drei- und Zweifachkombinationen gleich gut verträglich sind und keine neuen Sicherheitsereignisse unter der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G auftreten.

Der beschriebene Behandlungserfolg mit der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G ist umso bemerkenswerter, als dass sich die Anzahl an schweren Asthma-Exazerbationen in allen Patientengruppen unabhängig von der Behandlung im Vergleich zur Krankheitsgeschichte vor der Studie verringerte. Ebenso hatte bereits die Vereinheitlichung der Behandlung der Patienten vor Beginn der Studienbehandlung in Form einer zweiwöchigen Gabe der fixen Kombination BDP/FF bei vielen Patienten eine Erhöhung des Prä-Bronchodilatator FEV₁-Werts zur Folge.

Diese Beobachtungen stellen heraus, wie wichtig die Adhärenz von Asthmapatienten zu ihrer verschriebenen Medikation ist, um Symptome lindern und die Krankheit kontrollieren zu können [7, 8]. Therapieerfolge in klinischen Studien im Bereich Asthma, die wahrscheinlich auf die durch das Setting der Studie erhöhte Adhärenz zurückzuführen sind, sind dabei häufiger zu beobachten [9-13].

Eine hohe Adhärenz im Versorgungsalltag ist unter anderem durch eine einfache Handhabung der Medikation zu erreichen [14]. In Therapiestufe 1 des Asthmas sind in Leitlinien bei einer angezeigten Kombinationstherapie aus ICS + LABA Fixkombinationen aus ICS/Formoterol empfohlen, da sie die Nichteinnahme des ICS verhindern, und auch in Stufe 3 der Asthmatherapie sollen Fixkombinationen aus ICS/LABA anstatt freier Kombinationen verschrieben werden [15, 16]. Die Dreifachfixkombination BDP/FF/G ist entsprechend auch deshalb eine wichtige neue Therapiealternative für Patienten, die bereits eine Kombination aus ICS/LABA als Zweifachfixkombination einnehmen, jedoch keine adäquate Asthmakontrolle erfahren, da sie kein neues Applikatorsystem verwenden müssen, um die Therapieanpassung umsetzen zu können. Ebenso ist die Therapie-Deeskalation nach erreichter Asthmakontrolle zurück zu einer ICS/LABA-Kombination (z.B. Foster® Dosieraerosol) ohne Wechsel des Inhalationssystems und der Wirkstoffe möglich. Mit Trimbow® und Foster® ist damit die Therapieeskalation oder -deeskalation innerhalb der Stufen 1 bis 4 des NVL Asthma Stufenschemas möglich, ohne ein neues Applikationssystem verwenden zu müssen.

Hierin begründet sich ein bedeutender zu erwartender Vorteil der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G gegenüber der bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen freien Kombination aus ICS + LABA + Tiotropium im Therapiealltag:

Die freie Kombination der drei Wirkstoffe führt häufig zu einer reduzierten Therapieadhärenz im Alltag, da sie mit mindestens zwei Inhalatoren und mit unterschiedlichen Häufigkeiten eingenommen werden muss [14]. Die fixe Kombination der drei Wirkstoffe BDP/FF/G in einem Inhalator könnte somit im Versorgungsalltag der Patienten durch die einfachere Handhabung zu verbesserter Asthmakontrolle und somit zu einer erhöhten Lebensqualität führen [17].

Dies demonstriert, dass Vorteile der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G im Vergleich zur freien Kombination ICS/LABA + LAMA (bzw. BDP/FF + Tiotropium) vorliegen, die über die Betrachtung der Nutzenbewertung hinausgehen und sich weniger im Setting einer klinischen Studie nachweisen lassen, sondern vorwiegend im Therapiealltag der betroffenen Patienten. Darüber hinaus belegen die Studien TRIMARAN und TRIGGER eindeutig die Wirksamkeit und Sicherheit von mittel- und hochdosiertem BDP/FF/G.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G) zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Grundlage der Zulassung und verfügbaren RCT zu benennen.

Wie im Beratungsgespräch am 9. September 2020 vom G-BA festgelegt, besteht folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die fixe Wirkstoffkombination BDP/FF/G in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet [1]:

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer patientenindividuellen Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von:

- Mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA
- oder
- hochdosiertes ICS und LABA.

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer Therapie mit hochdosiertem ICS und LABA und LAMA.

Die zugelassene Dosis von BDP/FF/G beträgt 87/5/9 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 172/5/9 µg (Trimbow[®] HS). Die angegebenen Dosen entsprechen den Mengen an Wirkstoffen, die am Mundstück des Inhalators abgegeben werden. Dies entspricht einer am Ventil abgemessenen Dosis von 100/6/10 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 200/6/10 µg (Trimbow[®] HS). In Berichten zu klinischen Studien zu BDP/FF/G werden teilweise Dosisangaben auf Basis der Salz-Form des Wirkstoffs Glycopyrronium (Glycopyrroniumbromid) gemacht. Dies führt zu einer am Mundstück abgegebenen Dosis von 87/5/11 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 172/5/11 µg (Trimbow[®] HS), wenn Glycopyrroniumbromid angegeben wird. Analog beträgt die am Ventil abgemessene Dosis 100/6/12,5 µg (Trimbow[®] MS) bzw. 200/6/12,5 µg (Trimbow[®] HS).

Patientenpopulation

Die zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Asthma bronchiale, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Intervention

Laut Fachinformation erfolgt die inhalative Anwendung von BDP/FF/G in jeweils zwei Sprühstößen zweimal täglich.

Bei BDP/FF/G mit der mittleren ICS-Dosierung entspricht die abgegebene Dosis eines Sprühstoßes 87 µg Beclometasondipropionat, 5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat und 9 µg Glycopyrronium (als 11 µg Glycopyrroniumbromid) (Dosis, die das Mundstück verlässt).

Bei BDP/FF/G mit der hohen ICS-Dosierung entspricht die abgegebene Dosis eines Sprühstoßes 172 µg Beclometasondipropionat, 5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat und 9 µg Glycopyrronium (als 11 µg Glycopyrroniumbromid) (Dosis, die das Mundstück verlässt).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Wie im Beratungsgespräch am 9. September 2020 vom G-BA festgelegt, besteht folgende zVT für die fixe Wirkstoffkombination BDP/FF/G in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet [1]:

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer patientenindividuellen Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von:

- Mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA
oder
- hochdosiertes ICS und LABA.

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer Therapie mit hochdosiertem ICS und LABA und LAMA.

Endpunkte

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien Mortalität, Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen anhand patientenrelevanter Endpunkte dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Das Ausmaß der Verbesserungen in der Kategorie Mortalität wird anhand der Anzahl der Todesfälle bestimmt. Patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet sind schwere und mittelschwere Asthma-Exazerbationen, Asthmasymptome und die Asthmakontrolle, der Einsatz von Notfallmedikation, Krankenhausaufenthalte und die visuelle Analog-Skala des Fragebogens EQ-5D (EQ-5D-VAS). Außerdem ist der Lungenfunktionsparameter FEV₁ (expiratorische Einsekundenkapazität, engl.: *forced expiratory volume in 1 second*) zu betrachten. Das Ausmaß der Kategorie Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird anhand des Asthmakontrollfragebogens (ACQ) berücksichtigt. Das Ausmaß der Kategorie Verringerung von Nebenwirkungen wird anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE, Studienabbrüche aufgrund UE sowie UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*; SOC) und *Preferred Term* (PT) quantifiziert.

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) liefern aus Sicht der evidenzbasierten Medizin die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Der Zusatznutzen soll anhand der bestverfügbaren Evidenz quantifiziert werden; hierbei handelt es sich in diesem Fall um RCT.

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 Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Studiendaten, die für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Durchführung direkter Vergleiche sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von BDP/FF/G:

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Asthmapatienten, deren Asthmaerkrankung trotz Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA unzureichend kontrolliert ist	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien
2	Intervention	2 x täglich 2 Inhalationen BDP/FF/G ¹ 100/6/12,5 µg ² oder BDP/FF/G ¹ 200/6/12,5 µg ²	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie. Vortherapie mitteldosiertes ICS/LABA: <ul style="list-style-type: none"> • mitteldosiertes ICS/LABA/LAMA <u>oder</u> • hochdosiertes ICS/LABA Vortherapie hochdosiertes ICS/LABA: <ul style="list-style-type: none"> • hochdosiertes ICS/LABA/LAMA 	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
5	Studiendesign	RCT	Keine RCT
6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 24 Wochen	Studiendauer < 24 Wochen
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

	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrroniumbromid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Langwirksame β_2 -Agonisten; LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten RCT: Randomisierte kontrollierte Studie ¹ G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrronium bromid ² Entspricht jeweils der abgemessenen Dosis (= Dosis, die das Ventil verlässt) unter Angabe der Dosis des Salzes Glycopyrroniumbromid. Äquivalente Dosisangaben (am Mundstück abgegebene Dosen und/oder Nicht-Salz-Form der Wirkstoffe, siehe Abschnitt 4.2.1) werden ebenfalls berücksichtigt.		

Patientenpopulation und Intervention

Die Einschlusskriterien bzgl. Patientenpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für BDP/FF/G [18, 19]. Bei der Intervention wurden nur Studien berücksichtigt, bei denen BDP/FF/G in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 9. September 2020 als patientenindividuelle Therapie benannt [1]:

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer patientenindividuellen Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von:

- Mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA.

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, besteht die zVT für BDP/FF/G aus einer Therapie mit hochdosiertem ICS und LABA und LAMA.

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Abschnitt 4.2.5.2 benannt. Studien werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgenommen, sofern sie mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit untersuchen.

Studientyp und Studiendauer

RCT sind Studien der höchsten Evidenzstufe mit der höchsten Ergebnissicherheit, daher wird nur dieser Studientyp berücksichtigt. Da es sich bei Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig angesehen [1, 20, 21].

Publikationstyp

Hinsichtlich des Publikationstyps werden nur Studien eingeschlossen, die als Vollpublikation mit primären Daten oder als ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister oder einer Studiendatenbank vorliegen. Es werden dabei ausschließlich Publikationen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.

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.

Für die Identifikation relevanter Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von BDP/FF/G wurde eine bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt, ohne dabei generelle Einschränkungen in Bezug auf Sprache, Zeitraum o. ä. vorzunehmen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 [22] verwendet. Die verwendete Suchstrategie besteht aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation und Intervention. Die Suchstrategie ist an die jeweilige Datenbank angepasst.

Die Details der Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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 (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, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheits-spezifische 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.

Zur Identifikation relevanter Studien wurden den oben genannten Vorgaben entsprechend die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), *International Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal; das Suchportal der WHO), *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency* (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. dessen Nachfolgerversion (AMIce) durchsucht, ohne dabei generelle Einschränkungen in Bezug auf Sprache, Zeitraum o. ä. vorzunehmen.

Die Details der Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Ergebnisse der Studienregister-Suchen werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite 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 Internetseite 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 Internetseite 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 Internetseite 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 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 Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Den oben genannten Vorgaben entsprechend wurde auf der Website des G-BA am 14.12.2020 eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel BDP/FF/G durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden gemäß den oben genannten Angaben der Name sowie die NCT Nummer der bereits identifizierten Studie TRIGGER (NCT02676089) 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.

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektierten zwei Personen unabhängig voneinander die in der bibliographischen Literaturrecherche und in der Registersuche identifizierten Treffer. Dabei wurden zunächst Dubletten aus den Suchergebnissen entfernt und dann relevante Publikationen in einem zweistufigen Prozess selektiert. Im ersten Schritt wurde ein

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

Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Im zweiten Schritt wurden dann die übrigen Publikationen einem Volltextscreening unterzogen. Die Ausschlussgründe werden in Anhang 4-C und Anhang 4-D dokumentiert. Falls abweichende Beurteilungen zwischen den zwei Personen auftraten, wurden diese im Konsensverfahren diskutiert und 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-A):

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.

Das Verzerrungspotential der in den eingeschlossenen Studien erhobenen Daten wurde sowohl auf Studienebene als auch für jeden Endpunkt individuell untersucht und bewertet. Dabei bildeten die in Anhang 4-F dargestellten Fragen und Kriterien die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotentials.

Da die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich auf RCT basiert, wurden entsprechend den oben genannten Vorgaben folgende Verzerrungsaspekte berücksichtigt:

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Verzerrungsaspekte

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene wurden tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotential als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotential 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 Grundaussagen der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würden.

Falls das Verzerrungspotential eines Endpunkts als hoch eingestuft wurde, wurde dies in der Bewertung berücksichtigt und soweit möglich eine Einschätzung dazu abgegeben, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffekts auswirkt.

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.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgt für RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Anhang 4-E). Im Sinne der Dossievorlage wurden für alle eingeschlossenen Studien die entsprechenden Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen extrahiert. Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten wurden adäquat beschrieben und in einem Patienten-Flow-Chart in Anhang 4-E dargestellt.

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.

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.

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.

4.2.5.2.1 Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es wurden insgesamt zwei RCT zu BDP/FF/G im Anwendungsgebiet Asthma identifiziert, die TRIGGER-Studie und die TRIMARAN-Studie. Die beiden Studien wurden von 2016 bis 2018 durchgeführt. Während der Studiendurchführung von TRIGGER und TRIMARAN wurde im Jahr 2017 BDP/FF/G im Anwendungsgebiet COPD in Deutschland eingeführt. Da alle drei Wirkstoffe im Anwendungsgebiet COPD bereits bekannt und zugelassen waren, unterlag BDP/FF/G zu diesem Zeitpunkt nicht der frühen Nutzenbewertung.

Auf Anfrage von Chiesi wurde im Mai 2018 vom G-BA bestätigt, dass BDP/FF/G nicht im Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung liegt. Aufgrund der Änderung der Verfahrensordnung (VerfO) vom 20.02.2020, welche am 08.08.2020 in Kraft trat, bei der im 5. Kapitel in § 1 Absatz 2 die Nummer 4a eingefügt wurde, änderte sich jedoch die Einschätzung des G-BA zur Dossierpflicht. Da der Wirkstoff Glycopyrroniumbromid nicht im Anwendungsgebiet Asthma zugelassen ist und damit BDP/FF/G ein neues Arzneimittel im Sinne der VerfO 5. Kapitel, § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 2 Spiegelstrich darstellt, unterliegt BDP/FF/G nun im Anwendungsgebiet Asthma der frühen Nutzenbewertung.

Da die Studien zu einem Zeitpunkt geplant und durchgeführt wurden, an dem noch keine Dossierpflicht bestand, wurde das Studiendesign nicht im Hinblick auf die Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung geprüft und es wurde keine Frühberatung zum Studiendesign mit dem G-BA beantragt. Die Studien TRIGGER und TRIMARAN wurden mit Fokus auf die Zulassung von BDP/FF/G konzipiert.

Gemäß den Anforderungen der EMA-Richtlinie für Kombinationsarzneimittel mit fixer Dosis bestand das Hauptziel der beiden Studien TRIMARAN und TRIGGER darin, die Wirksamkeit der zusätzlichen Komponente Glycopyrroniumbromid, einem LAMA, gegenüber der Wirksamkeit des bereits zugelassenen Kombinationsproduktes mit BDP/FF (Foster®) als sogenannte „add on“-Therapie zu bewerten [2]. Daher waren die Studien darauf ausgerichtet, die Überlegenheit von BDP/FF/G (Trimbow®) bei Asthmakranken, deren Erkrankung mit der

fixen Zweifachkombination BDP/FF (Foster[®]) nicht ausreichend kontrolliert war, zu demonstrieren. Demnach waren die Studien, inklusive des unverblindeten Arms der Studie TRIGGER mit der freien Dreifachkombination BDP/FF + Tiotropium, nicht auf einen Vergleich der freien und fixen Dreifachkombinationstherapie ausgerichtet bzw. gepowert.

TRIGGER

Die Zulassungsstudie TRIGGER umfasst erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit diagnostiziertem Asthma, die zuvor mit einem hochdosierten ICS in Kombination mit einem LABA behandelt wurden und deren Asthma unter dieser Therapie unkontrolliert war. Die Patienten sollten eine Asthma-Historie von mindestens einem Jahr aufweisen. Dabei sollte die Asthma-Diagnose vor dem 40. Lebensjahr gestellt worden sein und in den letzten 12 Monaten vor der Studie sollte mindestens eine dokumentierte Asthma-Exazerbation, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder den Besuch einer Notaufnahme oder Hospitalisierung nach sich zog, stattgefunden haben.

Die Studie TRIGGER beinhaltet einen Open-label-Arm, der aus einer Kontrollpopulation, welche mit einer freien Dreifachkombination aus hochdosiertem BDP/FF und Tiotropium (Spiriva[®] Respimat[®]) behandelt wurde. Da diese Behandlung die vom G-BA im Beratungsgespräch am 9. September 2020 festgelegten Kriterien zur zVT erfüllt [1] ist der Vergleich dieser Kontrollgruppe mit der Behandlungsgruppe, die BDP/FF/G (Trimbow[®]) in hoher Dosierung (HS) erhielt, für die Nutzenbewertung geeignet und wird daher im vorliegenden Dossier vollständig dargestellt.

Darüber hinaus wurde in der Studie TRIGGER ein verblindeter Vergleich geführt. Für den verblindeten Vergleich von hochdosiertem BDP/FF/G (Trimbow[®] HS) mit der Kontrollgruppe hochdosiertes BDP/FF sieht der G-BA die zVT als nicht umgesetzt an, da keine patientenindividuelle Therapieeskalation zu Studienbeginn stattfand, sondern die bestehende Therapie fortgeführt wurde. Daher ist dieser Vergleich nicht nutzenbewertungsrelevant und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

TRIMARAN

Die Zulassungsstudie TRIMARAN umfasst erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit diagnostiziertem Asthma, die mit einem mitteldosierten ICS in Kombination mit einem LABA behandelt wurden und deren Asthma unter dieser Therapie unkontrolliert war. Die Patienten sollten eine Asthma-Historie von mindestens einem Jahr aufweisen. Dabei sollte die Asthma-Diagnose vor dem 40. Lebensjahr gestellt worden sein und in den letzten 12 Monaten vor der Studie sollte mindestens eine dokumentierte Asthma-Exazerbation, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder den Besuch einer Notaufnahme oder Hospitalisierung nach sich zog, stattgefunden haben.

In der TRIMARAN-Studie wurde die Studienbehandlung mitteldosiertes (MS) BDP/FF/G (Trimbow[®]) in einem verblindeten Design mit der Kontrolle mitteldosiertes BDP/FF verglichen. Der G-BA merkt dazu in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch an: „Da für die Patienten im Vergleichsarm der Studie TRIMARAN [...] keine Möglichkeit einer (patientenindividuellen) Therapieeskalation bestand, erscheint das Studiendesign aus Sicht des

G-BA nicht geeignet, um für die frühe Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium im angestrebten Anwendungsgebiet herangezogen zu werden.“[1]. Die Studie TRIMARAN ist daher nicht nutzenbewertungsrelevant und wird im Folgenden in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der Studie TRIGGER wurden demographische Daten, Informationen zur medizinischen Vorgeschichte und Begleiterkrankungen, krankheitsspezifische Charakteristika sowie Angaben zur Medikamenteneinnahme zu Studienbeginn erhoben, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu untersuchen.

Folgende Patientencharakteristika wurden dabei aufgeführt:

1. Demographische und allgemeine Charakteristika

- Alter und Altersgruppe (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)
- Gewicht
- Größe
- BMI

2. Krankheitsbezogene Charakteristika

- Asthmahistorie und Raucherstatus
 - Dauer der Asthmaerkrankung, Aufteilung nach Gruppen (< 5 Jahre, 5–20 Jahre, ≥ 20 Jahre)
 - Anzahl an Asthma-Exazerbationen im vergangenen Jahr
 - Zeit seit der letzten Asthma-Exazerbation
 - Asthmamedikation bei Studieneintritt
 - Benutzung eines Spacers vor der Studie
 - Raucherstatus bei Studieneintritt
 - Dauer des Rauchens und Packungsjahre
- Lungenfunktion
 - Prä-Bronchodilatator FEV₁ und % des vorausgesagten Werts
 - Prä-Bronchodilatator FVC
 - FEV₁-Reversibilität
 - Durchschnittlicher morgendlicher und abendlicher PEF während der Run-in-Phase
- Asthmakontrollscore ACQ-7
- Asthmasymptom-Score
- Prozentualer Anteil an Tagen ohne Asthmasymptome und mit Asthmakontrolle
- Einsatz von Notfallmedikation

- Medizinische und chirurgische Vorgeschichte
- Begleiterkrankungen
- Sonstige Medikation
- Vitalwerte (SBP und DBP) und Elektrokardiogramm

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die in der Studie TRIGGER erhobenen patientenrelevanten Endpunkte gemäß Verfo sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-3: In der Studie TRIGGER erhobene und zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogene Endpunkte

Endpunkt	Darstellung
Mortalität	
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	Anzahl der Patienten mit Ereignis
Morbidität	
Asthma-Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> - schwere Asthma-Exazerbationen - mittelschwere Asthma-Exazerbationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate an Asthma-Exazerbationen • Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation
Asthmasymptome und Asthmakontrolle	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im durchschnittlichen Asthmasymptom-Score im Vergleich zur Baseline • Veränderung im prozentualen Anteil an Asthmasymptomfreien Tagen im Vergleich zur Baseline
Einsatz von Notfallmedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im durchschnittlichen Einsatz (Inhalationen/Tag) im Vergleich zur Baseline • Veränderung im prozentualen Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation im Vergleich zur Baseline
Krankenhausaufenthalte	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma • Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma • Anzahl der Besuche der Notaufnahme wegen Asthma • Anzahl der nicht vorher vereinbarten Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge wegen Asthma • Anzahl der Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wegen Asthma-Exazerbationen • Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden
Gesundheitsfragebogen EQ-5D-VAS	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D-VAS-Scores im Vergleich zur Baseline
Lebensqualität	
Asthmakontrollfragebogen ACQ	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-5-Scores im Vergleich zur Baseline • ACQ-5 Response
Ergänzende Darstellung zur Lungenfunktion	

Endpunkt	Darstellung
FEV ₁	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen zur Baseline im Prä-Bronchodilatator FEV₁ Wert in Woche 26 und 52 • FEV₁ Response in Woche 26 und 52
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Anzahl der Patienten mit Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Anzahl der Patienten mit Ereignis
Schwere unerwünschte Ereignisse	Anzahl der Patienten mit Ereignis
Abbruch der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse	Anzahl der Patienten mit Ereignis
UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT	Anzahl der Patienten mit Ereignis

4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Patientenrelevanz und Validität

Asthma ist eine chronische Erkrankung, die auch zum Tod führen kann. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) registrierte in Deutschland im Jahr 2018 insgesamt 1034 Sterbefälle durch Asthma (ICD-10: J45-46) [23]. Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definierter patientenrelevanter Endpunkt [24].

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der UE erfasst. Dabei werden alle UE mit Todesfolge, die während der Studie auftraten, gezählt.

Darstellung im Dossier

- Anzahl der UE mit Todesfolge

Morbidität

Asthma-Exazerbationen

Patientenrelevanz und Validität

Asthma-Exazerbationen sind akute Verschlechterungen der Asthmasymptomatik jenseits der üblichen Variabilität der Krankheit, die für die Patienten mit einem Anstieg von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust oder einer fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion verbunden sind [15, 16]. Darüber hinaus stellen Exazerbationen einen wichtigen Faktor zur Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas dar und ihre Vermeidung wird in Leitlinien als eines der wichtigsten Therapieziele definiert [15, 16].

Schwere Asthma-Exazerbationen können eine Hospitalisierung verursachen oder sogar tödlich verlaufen. In der TRIGGER-Studie sind schwere Asthma-Exazerbationen definiert als Exazerbationen, die eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machen. Dabei ist zu beachten, dass eine häufige oder langfristige Therapie mit systemischen Kortikosteroiden zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann [25]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden zählen u. a., Osteoporose, Gewichtszunahme, Cushing-Syndrom, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Daher wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen, systemische Kortikosteroide möglichst als letzte Therapieoption und in der geringstmöglichen Dosis einzusetzen [15, 16]. In vergangenen Verfahren beurteilte der G-BA schwere Exazerbationen bereits als patientenrelevant [26-28].

Die in der Studie TRIGGER erhobenen mittelschweren Asthma-Exazerbationen wurden durch das Auftreten von Kriterien wie nächtliches Erwachen, erhöhter SABA-Bedarf, Verschlechterung der Lungenfunktion und Notfallbehandlungen definiert und fokussieren sich somit auf Ereignisse, die alle das Wohlbefinden der Patienten negativ beeinflussen [29, 30]. Somit sind die in der Studie ausgewerteten mittelschweren Exazerbationen bzw. deren Vermeidung sowohl bezüglich akuter Symptomatik als auch langfristiger Krankheitsentwicklung als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

In den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurden Asthma-Exazerbationen orientiert an den gemeinsamen Empfehlungen von ATS/ERS gemäß Virchow et al., 2019 [30] wie folgt definiert:

Schwere Asthma-Exazerbation:

Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, die eine mindestens 3-tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig macht. Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden, die mindestens eine Woche auseinander liegen, sollten dabei als getrennte Exazerbationen gezählt werden.

Mittelschwere Asthma-Exazerbation:

Mindestens eines der folgenden Kriterien sollte erfüllt sein und eine Veränderung der Behandlung nach sich ziehen (d. h. erhöhter Bedarf an SABA-Inhalationen in Form von mindestens einer zusätzlichen Inhalation über zwei aufeinanderfolgende Tage):

- a) Nächtliches Erwachen wegen Asthma mit Bedarf an SABA-Inhalation in zwei aufeinanderfolgenden Nächten oder Erhöhung des täglichen Asthmasymptom-Scores $\geq 0,75$ im Vergleich zur Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder
- b) erhöhter Bedarf an SABA-Inhalationen im Vergleich zur Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (mindestens 4 Inhalationen/Tag mehr) oder

- c) ≥ 20 % Verschlechterung im Lungenfunktionsparameter PEF im Vergleich zur Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Morgen/Abenden oder ≥ 20 % Verschlechterung in FEV₁ oder
- d) Besuch der Notaufnahme oder der Studieneinrichtung wegen Asthma-Behandlung ohne nachfolgende Verordnung zur Einnahme systemischer Kortikosteroide

Darstellung im Dossier

- Anzahl an schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum
- Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation
- Anzahl an mittelschweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum
- Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation

Asthmasymptome und -kontrolle

Patientenrelevanz und Validität

Asthmasymptome werden von den Patienten unmittelbar wahrgenommen und sind daher patientenrelevant. Sie umfassen u. a. Atemnot, Kurzatmigkeit, Giemen, Brustenge und Husten und können je nach Ausmaß das tägliche Leben der Patienten stark beeinträchtigen. Daher sind ein möglichst geringes Auftreten von Symptomen und eine damit einhergehende möglichst große Asthmasymptomkontrolle zwei der wichtigsten Ziele der Asthmatherapie [15, 16, 25].

Eine Verringerung von Asthmasymptomen sowie des Gebrauchs von Notfallmedikation stellen eine „Verbesserung des Gesundheitszustands“ gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA dar. Die Einschätzung des Auftretens von Asthmasymptomen als patientenrelevant spiegelt sich entsprechend in früheren Nutzenbewertungen und Beschlüssen von IQWiG und G-BA wider [20, 31].

Operationalisierung

Der Asthmasymptom-Score wurde in der Studie TRIGGER von den Patienten 2 x täglich, jeweils morgens und abends vor Einnahme der Studienmedikation, anhand folgender 4-stufiger Skala erhoben, in einem elektronischen Patiententagebuch (eDiary) gespeichert und an die Vitalograph-Datenbank weitergeleitet:

Tabelle 4-4: 4-stufige Skala des Asthmasymptom-Score

Score	morgendlich	abendlich
0	keine Symptome	keine Symptome
1	mild = Symptome verursachten kein Erwachen	mild = merkliche, aber tolerierbare Symptome
2	mittelschwer = Beschwerden, die Erwachen verursachten	mittelschwer = Beschwerden, welche die tägliche Aktivität beeinflussten

3	schwer = häufiges Erwachen während der gesamten Nacht bis zur kompletten Schlaflosigkeit	schwer = Beschwerden, die Arbeit und/oder tägliche Aktivitäten unmöglich machten
---	--	--

Eine Bewertung der Asthmasymptome anhand eines Symptom-Scores und dessen Dokumentation in einem Patiententagebuch ist dabei weitverbreitete und gängige Praxis. Zur Einstufung eines „Tags mit Asthmakontrolle“ wurde neben einem Asthmasymptom-Score von 0 noch die Abwesenheit der Einnahme von Notfallmedikation hinzugezogen, welche ebenfalls mithilfe des eDiary dokumentiert wurde.

Darstellung im Dossier

- Veränderungen zur Baseline im durchschnittlichen Asthmasymptom-Score in jedem Zeitraum über den 52-wöchigen Untersuchungszeitraum
- Veränderungen zur Baseline im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen in jedem Zeitraum über den 52-wöchigen Untersuchungszeitraum
- Veränderungen zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle in jedem Zeitraum über den 52-wöchigen Untersuchungszeitraum

Notfallmedikation

Patientenrelevanz und Validität

Die Einnahme von Notfallmedikation, hier v. a. kurzzeitig und rasch wirkende, Bronchien-erweiternde inhalative Medikamente (SABA) wie Salbutamol, erfolgt bei einer akuten Verschlechterung der Asthmasymptomatik. Diese Verschlechterung wird unmittelbar von den Patienten wahrgenommen und ist somit patientenrelevant. Die Verwendung von Notfallmedikation kann daher als direktes Maß für die wahrgenommene Krankheitsschwere und Symptomatik dienen [16, 32].

Operationalisierung

Im Bedarfsfall war es den Patienten erlaubt, Salbutamol (100 µg pro Sprühstoß) als Notfallmedikation einzunehmen. Der Einsatz von Notfallmedikation wurde von den Patienten im eDiary festgehalten. Jeweils morgens und abends vor Einnahme der Studienmedikation wurde die Anzahl an Inhalationen des Notfallmedikaments in der vergangenen Nacht bzw. während des vergangenen Tages eingetragen.

Darstellung im Dossier

- Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Einsatz der Notfallmedikation (Anzahl Inhalationen/Tag) über den 52-wöchigen Untersuchungszeitraum
- Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation über den 52-wöchigen Untersuchungszeitraum

Krankenhausaufenthalte

Patientenrelevanz und Validität

Krankenhausaufenthalte und ungeplante Inanspruchnahme von medizinischer Betreuung korrelieren in direkter Weise mit dem Gesundheitszustand der Patienten. So sorgen sie für Einschränkungen für die Patienten (Zeitverlust, Abwesenheit vom Arbeitsplatz, Fehlen bei täglichen Aktivitäten) und sind unter Umständen mit unangenehmen oder schmerzhaften medizinischen Prozeduren verbunden. Deshalb sind sie als patientenrelevant einzuordnen. Zu dieser Einschätzung kam auch der G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren [33, 34]. Insbesondere Patienten mit schwerem Asthma sind häufiger von Hospitalisierungen und Arbeitsunfähigkeit betroffen [35].

Besonders bei akuten schweren Asthma-Exazerbationen, welche Hospitalisierungen notwendig machen können, stellen systemisch wirksame Kortikosteroide eine wichtige Therapieoption dar. In Dauertherapie werden systemische Kortikosteroide jedoch lediglich angewendet, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, da eine Reihe von Nebenwirkungen mit ihrer Einnahme assoziiert sind. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören unter anderem Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Osteoporose und Gewichtszunahme. Bereits eine kurzzeitige Einnahme von systemischen Kortikosteroiden ist daher nach Möglichkeit zu vermeiden.

Operationalisierung

Krankenhausaufenthalte, Besuche der Notaufnahme, weitere ungeplante Untersuchungen und Behandlungen sowie Arbeitsunfähigkeit wurden in den elektronischen Prüfbögen (eCRF) vom Studienpersonal erfasst.

Darstellung im Dossier

- Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma
- Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma
- Anzahl der Besuche der Notaufnahme wegen Asthma
- Anzahl der nicht vorher vereinbarten Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge wegen Asthma
- Anzahl der Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wegen Asthma-Exazerbationen
- Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden

EQ-5D-3L

Patientenrelevanz und Validität

Der EQ-5D-3L ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten [36]. Er besteht aus einer 5-dimensionalen Nutzwertskala, welche im Allgemeinen von G-BA und IQWiG nicht zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird, sowie der visuellen Analog-Skala (VAS), welche vom G-BA bereits in früheren Verfahren für die Nutzenbewertung akzeptiert

wurde [37]. Der EQ-5D-VAS gibt die selbstbewertete Einschätzung des Gesundheitszustands durch die Patienten wieder und ist daher patientenrelevant.

Operationalisierung

Der EQ-5D-3L wurde bei jeder klinischen Untersuchung von den Patienten ausgefüllt und vom untersuchenden Personal auf Vollständigkeit geprüft. Beim EQ-5D-VAS markierten die Patienten auf einer vertikalen Skala von 0 bis 100 die Einschätzung ihres aktuellen Gesundheitszustands, wobei 0 den schlechtesten denkbaren und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt.

Darstellung im Dossier

- Veränderung der EQ-5D-VAS-Skala in Woche 52 im Vergleich zur Baseline

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Asthmakontrollfragebogen ACQ

Patientenrelevanz und Validität

Asthmakontrolle ist das wichtigste Therapieziel bei Asthma. Durch eine gute Kontrolle der Krankheit lassen sich akute und chronische Krankheitserscheinungen wie Symptome und Exazerbationen vermeiden. Entsprechend leidet der Patient weniger stark unter der Krankheit und die gesundheitsbezogene sowie allgemeine Lebensqualität steigt. Daher ist der Asthmakontrollfragebogen ACQ-5 im Sinne eines Lebensqualitätsfragebogens als patientenrelevant anzusehen. Der G-BA hat den Asthmakontrollfragebogen ACQ-5 bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Asthma als patientenrelevant beurteilt [31, 38]. Bei diesem validierten Messinstrument zur Einschätzung der Asthmakontrolle [16, 39, 40] beantworten die Patienten Fragen zum Auftreten der fünf häufigsten Asthmasymptome innerhalb der letzten Woche. Der ACQ-5 stellt eine gekürzte Version des ACQ-7 dar, der neben den Fragen zur Asthmasymptomatik noch die Einnahme von Bedarfsmedikation und den FEV₁-Wert mitberücksichtigt.

Operationalisierung

In der Studie TRIGGER wurde der ACQ-7 Fragebogen verwendet. Die Patienten füllten bei jeder klinischen Untersuchung ab Beginn der Run-in-Phase den Fragebogen aus. Dabei bewerteten sie Fragen zur

- (1) Frequenz des nächtlichen Erwachens innerhalb der letzten Woche,
- (2) Schwere der Asthmasymptome am Morgen (beim Erwachen),
- (3) Einschränkungen der täglichen Aktivitäten durch Asthma,
- (4) Kurzatmigkeit aufgrund von Asthma,
- (5) Keuchen aufgrund von Asthma und

(6) zum Einsatz von Bronchodilatoren (Anzahl der täglichen Hübe eines SABA).

Das klinische Personal trug außerdem folgenden Wert ein:

(7) Score für den Prä-Bronchodilatator FEV₁

Alle genannten Parameter werden anhand einer 7-Punkte-Skala bewertet, wobei 0 für gut kontrolliert und 6 für schlecht kontrolliert steht. Für die Auswertung des ACQ-5 werden nur die ersten fünf oben genannten patientenberichteten Fragen herangezogen und die Angaben zum Einsatz von Bronchodilatoren sowie zum FEV₁ nicht berücksichtigt. Der Einsatz von Bronchodilatoren war in der Studie als Notfallmedikation möglich und ist daher im vorliegenden Dossier unter dem patientenrelevanten Endpunkt zur Notfallmedikation berücksichtigt (siehe oben). Auswertungen zum FEV₁ sind als ergänzende Darstellungen zur Lungenfunktion im vorliegenden Dossier enthalten (siehe unten).

Aus dem Gesamtscore wird der Mittelwert gebildet. Je höher der Wert, desto schlechter wird die Asthmakontrolle eingeschätzt. Weist ein Patient einen Mittelwert von $\geq 1,5$ auf, wird dies als Anzeichen für unkontrolliertes Asthma angesehen [41]. Eine Verringerung des Scores um mindestens 0,5 Punkte wird als minimale klinisch relevante Verbesserung (Response) gewertet (MCID).

Darstellung im Dossier

- Veränderung des ACQ-5-Scores bei jeder klinischen Untersuchung im Vergleich zur Baseline
- ACQ-5 Response (Verbesserung um $\geq 0,5$) in Woche 52

Ergänzende Darstellung zur Lungenfunktion

Patientenrelevanz und Validität

Die Prüfung der Lungenfunktion ist ein unverzichtbares Instrument, welches sowohl zur Asthma-Diagnose und differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen obstruktiven Atemwegs- und Lungenerkrankungen, als auch zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs und der Therapiewirksamkeit dient [15].

Empfohlen werden dabei spirometrische Messungen von Parametern wie der Einsekundenkapazität (FEV₁), die das maximale Volumen bezeichnet, welches in einer Sekunde ausgeatmet werden kann, und der forcierten Vitalkapazität (FVC), welche das Lungenvolumen angibt, das nach maximaler Einatmung mit maximaler Geschwindigkeit (forciert) ausgeatmet werden kann. Zur regelmäßigen Selbstkontrolle der Atemwegsfunktion und des Therapieerfolgs durch die Patienten eignen sich außerdem Messungen mit einem Peak-Flow-Meter zur Bestimmung des PEF-Wertes (*Peak Expiratory Flow*; expiratorischer Spitzenfluss). Diese Messungen dienen zur objektiven Einschätzung der Lungenfunktion und Lungenobstruktion und geben dabei auch einen Hinweis auf symptomatische Ausprägungen der Krankheit wie Giemen oder Keuchen [42].

Der mittels spirometrischer Messungen ermittelte FEV₁-Wert wird in das Verhältnis zum erwarteten Sollwert gesetzt. Der aus diesem Verhältnis errechnete Wert FEV₁ % *predicted* korreliert mit dem Risiko, eine Asthma-Exazerbation zu erleiden und hat somit eine prognostische Funktion [43, 44]. Eine Verbesserung der gemessenen Lungenfunktionswerte geht entsprechend mit einer Verringerung des Risikos für zukünftige Asthma-Exazerbationen und einer Verbesserung der Krankheitssymptome einher.

Operationalisierung

Die spirometrischen Messungen wurden bei jeder klinischen Untersuchung nach den Empfehlungen der ATS/ERS durchgeführt [45]. Alle Studienzentren benutzten die gleichen Spirometer und es wurde darauf geachtet, dass möglichst dieselbe Person die Kalibrierung vornahm und die Patienten möglichst bei jeder Untersuchung zur selben Zeit zwischen 7 und 9 Uhr morgens gemessen wurden. Notfallmedikation (Salbutamol) musste mindestens 6 h vor der Messung abgesetzt werden und durfte während der dreistündigen Messung nur unter ärztlicher Überwachung eingenommen werden. Der FEV₁-Wert wurde von 45 min vor Einnahme der Studienmedikation bis 3 h nach Einnahme regelmäßig gemessen.

Darstellung im Dossier

- Veränderungen zur Baseline im Prä-Bronchodilatator -FEV₁-Wert in Woche 26 und 52
- FEV₁ Response in Woche 26 und 52

Sicherheit

Sicherheitsendpunkte

Patientenrelevanz und Validität

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Sicherheitsprofils bzw. zur Nutzen-Schaden-Abwägung medizinischer Interventionen und sind somit patientenrelevant. Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit des Arzneimittels ab und geben Aufschluss über die Nebenwirkungen des Arzneimittels. Hierzu zählen unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE und schwerwiegende UE (SUE), der Abbruch der Therapie aufgrund UE, sowie Kardiovaskuläre Ereignisse (*Major adverse cardiovascular events*; MACE)-Ereignisse [24].

Für den Endpunkt Sicherheit werden alle UE, die während der Behandlung auftraten, aufgeführt. Diese UE können Patienten je nach ihrer Schwere und unabhängig davon, ob sie in direktem Zusammenhang mit der Arzneimittelwirkung stehen, erheblich in der Lebensqualität beeinträchtigen und sind daher patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE operationalisiert, unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Studie auftreten. Der Prüfarzt dokumentierte alle UE im *Case Report Form* (CRF) und inkludierte folgende Informationen:

Diagnose, Tag und Zeit des Beginns (nur wenn am Tag der Dosierungsgabe), ursächliche Verbindung zur Studienmedikation, Folgen und Schweregrad.

Die Erfassung der UE folgte den internationalen Standards zur Kodierung unerwünschter Ereignisse gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 18.1. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu den Gesamtraten der UE, der SUE, der schweren UE und der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE. Zusätzlich werden UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Terms* (PT) dargestellt.

Ein UE ist definiert als jegliches unerwartete Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei einem Patienten einer klinischen Studie, der die Studienmedikation erhalten hat. Das UE muss nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Eingeschlossen sind jegliche unerwünschte Anzeichen (einschließlich ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome oder Krankheiten, die temporär mit der Behandlung in Verbindung stehen, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang besteht. Die Kausalität zwischen Auftreten ungewollter Reaktionen und der Einnahme eines Arzneimittels wurde von untersuchenden Personen oder dem Sponsor der Studie bewertet.

Ein SUE lag bei Erfüllung folgender Kriterien vor:

- führte zum Tod,
- war lebensbedrohlich,
- verursachte Hospitalisierung oder verlängerte diese;
- führte zu einer andauernden, signifikanten körperlichen oder psychischen Beeinträchtigung oder vollständiger Arbeitsunfähigkeit;
- war eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler;
- war ein medizinisch signifikantes unerwünschtes Ereignis.

Als schweres UE wurden alle UE definiert, die jegliche alltägliche Aktivitäten der Patienten verhinderten und sehr starkes Unwohlsein hervorriefen. Dies schloss auch UE mit ein, die eine Unterbrechung der Studienbehandlung verursachten.

Um potenziell relevante UE den MACE-Ereignissen zuzuordnen wurde ein *Adjunction Committee* (AC) berufen. Folgende UE wurden dabei berücksichtigt:

- Akuter Myokardinfarkt (akutes Konorarsyndrom, nicht-tödlicher Myokardinfarkt)
- Schlaganfall (nicht-tödlicher Schlaganfall)
- Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (Herzstillstand, plötzlicher Tod)
- Arrhythmie (anhaltend supraventrikulär und anhaltend ventrikulär)
- Herzinsuffizienz

Darstellung im Dossier

Neben der Darstellung der Gesamtraten werden UE außerdem nach SOC und PT dargestellt, wenn bei mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde. SUE sowie schwere UE werden nach SOC und PT

dargestellt, wenn bei mindestens 5 % der Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde. Ergebnisse für Abbrüche der Studienmedikation wegen UE werden deskriptiv nach SOC und PT dargestellt.

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate schwere UE
- Gesamtrate Abbrüche der Studienmedikation wegen UE
- UE nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT
- SUE nach SOC und PT
- Abbruch der Studienmedikation wegen UE nach SOC und PT

Aufgrund der geringen Anzahl an MACE-Ereignissen werden diese im vorliegenden Dossier lediglich deskriptiv dargestellt.

4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgt die statistische Auswertung auf Grundlage der Gesamtpopulation (ITT-Population). Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgt auf Basis der *Safety*-Population. Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation einnahmen. Für binäre Endpunkte erfolgt die Angabe der Studienteilnehmer (N) sowie der Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis (Responder) (n (n%)). Der Behandlungseffekt wird mithilfe der Effektschätzer Relatives Risiko (RR), *Odds Ratio* (OR) und Risikodifferenz (RD) jeweils mit 95% Konfidenzintervall (95%-KI) und zweiseitigem p-Wert angegeben ($\alpha = 0,05$). Fehlende Werte werden bei der Analyse durch lineare gemischte Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) berücksichtigt und die Analyse wird durch Anwendung verschiedener Imputationsmethoden verifiziert.

Für die Ergebnisse von Ereignisraten, wie z.B. der Anzahl von Exazerbationen, wird die Anzahl der Studienteilnehmer (N), die Anzahl der Ereignisse und die adjustierte jährliche Rate der Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wird als *Rate Ratio* mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert angegeben ($\alpha = 0,05$). Stetige Endpunkte, wie z.B. der Asthmasymptom-Score werden anhand der Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline-Messung analysiert und die adjustierten Mittelwert-Differenzen mit 95%-KI der Gruppen miteinander verglichen (zweiseitiger p-Wert mit $\alpha = 0,05$).

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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^{7,5} 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 Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

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.

Im Studienprotokoll der Studie TRIGGER waren mehrere Sensitivitätsanalysen prädefiniert. Sie dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der daraus gezogenen Schlussfolgerungen sowie der Überprüfung von Variation methodischer Faktoren.

FEV₁, Asthma-Exazerbationen und PEF

Die Überprüfungen erfolgten jeweils für die beiden co-primären Endpunkte

- Veränderung des Lungenfunktionsparameters FEV₁
- Anzahl an schweren und mittelschweren Asthma-Exazerbationen

Sowie für die drei wichtigsten sekundären Endpunkte

- Veränderung des peak_{0-3h} FEV₁
- Veränderung des morgendlichen PEF
- Rate an schweren Asthma-Exazerbationen (nur im gepoolten Datensatz von TRIGGER und TRIMARAN)

Per Protocol-Population

Die Robustheit der Aussagen, die auf Basis der Ergebnisse der beiden co-primären Endpunkte sowie der drei wichtigsten sekundären Endpunkte getroffen wurden, wurde überprüft, indem die statistischen Tests, die in der ITT-Population angewandt wurden, in der *Per Protocol*-Population wiederholt wurden. In der *Per Protocol*-Population wurden Patienten mit größeren Protokollabweichungen ausgeschlossen.

Dies waren zum Großteil Patienten, bei denen die Compliance $< 65\%$ oder $> 135\%$ war. Für die Studie TRIGGER bedeutete dies, dass im Studienarm A, (BDP/FF/G, ITT: 571 Patienten) 30 Patienten (5,3 %) ausgeschlossen wurden, im Studienarm B (BDP/FF, ITT: 571 Patienten) 32 Patienten (5,6 %) und im Studienarm C (BDP/FF + Tiotropium, ITT: 287 Patienten) 12 Patienten (4,2 %). Da die *Per Protocol*-Population in allen Studienarmen somit in ihrer Größe zu ~ 95 % der Größe der ITT-Population entsprach und die Ergebnisse der statistischen Tests in der *Per Protocol*-Population nicht wesentlich von den Ergebnissen der ITT-Population abwichen, wird auf eine ausführliche Darstellung dieser Sensitivitätsanalysen im Dossier verzichtet.

Multiple Imputation

Zudem wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den potentiellen Einfluss von fehlenden Daten auf die Ergebnisse der beiden co-primären Endpunkte sowie der drei wichtigsten sekundären Endpunkte zu beurteilen. Die Modelle für diese Endpunkte basierten auf der Annahme „missing at random“ (MAR) für fehlende Datenpunkte. Um den Einfluss von Abweichungen von dieser Annahme zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die auf multipler Imputation in allen randomisierten Patienten beruhten. Dabei wurden die statistischen Analysen unter Anwendung verschiedener Imputationsmethoden wiederholt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Dabei unterschieden sich die Ergebnisse bei allen angewendeten Imputationsmethoden nicht wesentlich, daher wird auf eine ausführliche Darstellung dieser Sensitivitätsanalysen im Dossier verzichtet.

Gepoolte Analyse Asthma-Exazerbationen

Für den Endpunkt Asthma-Exazerbationen wird zusätzlich zu der Darstellung der schweren Asthma-Exazerbationen und der mittelschweren Asthma-Exazerbationen außerdem eine gepoolte Analyse der „mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbationen“ als Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt.

Sicherheitsendpunkte

Für die Sicherheitsendpunkte wird zusätzlich eine post hoc-Sensitivitätsanalyse dargestellt, die schwere Asthma-Exazerbationen von den ausgewerteten Ereignissen ausschließt, um eine mögliche Mehrfacherhebung von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen.

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.

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Im statistischen Analyseplan waren mehrere Subgruppenanalysen für die beiden co-primären und die drei wichtigsten sekundären Endpunkte sowie für die unerwünschten Ereignisse (UE) a priori definiert. Die Subgruppenanalysen der oben genannten Wirksamkeitsendpunkte wurden in der ITT-Population, wohingegen die Subgruppenanalysen für UE und MACE in der *Safety*-Population durchgeführt wurden.

Darüber hinaus wurden für das vorliegende Nutzendossier post hoc weitere Subgruppenanalysen gemäß den vorgegebenen Kriterien der VerfO für den Open-label-Arm von der Studie TRIGGER durchgeführt (Region: Europa vs. Rest der Welt).

In Tabelle 4-5 werden alle durchgeführten Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte im Open-label-Arm von TRIGGER aufgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Tabelle 4-5: Übersicht über die Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte

Subgruppe	Definierte Ausprägungen	A priori definiert	Post hoc durchgeführt
Altersgruppe	< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre	•	---
Geschlecht	Männlich / Weiblich	•	---
BMI (kg/m ²)	< 25 / ≥ 25–30 / ≥ 30	•	---
Raucherstatus	Nichtraucher / Ex-Raucher	•	---
Anzahl Asthma-Exazerbationen im vorangegangenen Jahr	1 / > 1	•	---
Grad der Reversibilität beim Screening	delta FEV ₁ : > 200 – ≤ 400 / > 400 mL	•	---
Benutzung eines Spacers	Ja / Nein	•	---
Relevante begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen	Ja / Nein	•	---
Region	Europa / Rest der Welt	---	•
BMI: <i>body-mass index</i> ; FEV ₁ : Exspiratorische Einsekundenkapazität, <i>forced expiratory volume in 1 second</i>			

4.2.5.5.2 Darstellung der Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasste. Bei binären Endpunkten wurde eine Subgruppenanalyse nur dann durchgeführt, wenn in einer Subgruppe mindestens 10 Ereignisse auftraten. Analysen zu UE nach SOC und PT werden nur dann im Dossier dargestellt, wenn das Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Population der TRIGGER-Studie wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Dafür wurde in den in Tabelle 4-5 genannten Subgruppen der Interaktions-p-Wert überprüft. Subgruppenanalysen, für die eine statistisch signifikante Interaktion nachgewiesen wurde, werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 des

Dossiers ausführlich dargestellt. Liegt kein statistisch signifikanter Interaktionsterm vor, werden die Daten ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Bei der Bewertung der durchgeführten Tests ist zu beachten, dass mehrere Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt wurden und somit nicht als methodisch korrekte Überprüfung einer Hypothese interpretiert werden können. Weiterhin wurden alle Subgruppenanalysen als unabhängige Tests durchgeführt, ohne für multiples Testen zu adjustieren. Bei dieser Art des Testens steigt die Wahrscheinlichkeit, ein falsch-positives Resultat (Fehler 1. Art) zu erhalten, weshalb die getätigten Analysen nur deskriptiv und nicht konfirmatorisch bewertet werden sollten.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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). [46-49] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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.*
- *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.*

Für dieses Dossier wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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 4-6: 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
TRIGGER	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	hochdosiert BDP/FF/G, hochdosiert BDP/FF, hochdosiert BDP/FF + Tiotropium
TRIMARAN	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	mitteldosiert BDP/FF/G, mitteldosiert BDP/FF

BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus hat den Stand 14.12.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TRIMARAN	<p>Zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung unterlag BDP/FF/G nicht der frühen Nutzenbewertung. Die Studie TRIMARAN ist daher nicht im Hinblick auf die frühe Nutzenbewertung konzipiert, sondern sollte im Besonderen den medizinischen Nutzen und die klinische Bedeutung von BDP/FF/G untersuchen. Daher wurde in der verblindeten Studie BDP/FF/G mit BDP/FF verglichen.</p> <p>Die vom G-BA im Beratungsgespräch vom 09.09.2020 festgelegte zVT einer patientenindividuellen Therapieeskalation gilt daher in der Studie als nicht umgesetzt [1]. Dementsprechend wird die Studie nicht für die frühe Nutzenbewertung herangezogen, obwohl sie als pivotale Studie den medizinischen Nutzen von BDP/FF/G untersucht und belegt.</p>

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.

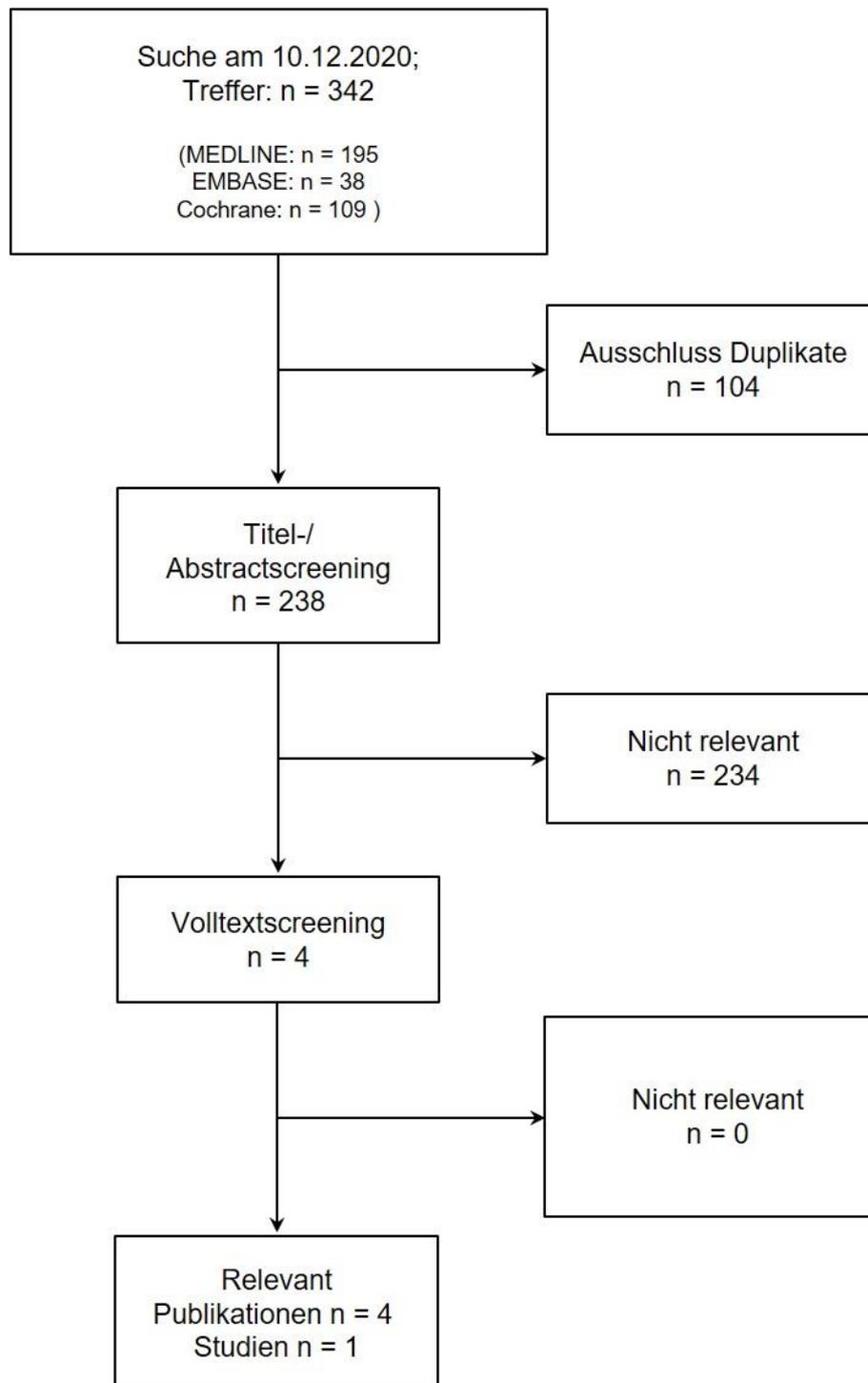


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 10.12.2020 ergab insgesamt 342 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Von diesen 342 Treffern erwiesen sich 104 als Duplikate. Von den restlichen 238 Einträgen wurden im Titel- bzw. Abstractscreening 234 als nicht relevant eingestuft. Die übrigen 4 im Volltext überprüften Publikationen waren allesamt relevant und bezogen sich auf die Studie TRIGGER. Zwei von diesen vier Publikationen waren Studienberichte, die auch in der Registersuche gefunden wurden.

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 4-6) 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 4-8: 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)
TRIGGER (NCT02676089, EudraCT 2015- 000717-40)	clinicaltrials.gov [50] EU-CTR [51] ICTRP ¹	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.</p> <p>¹Durch die erhöhten Zugriffszahlen auf die WHO-Website aufgrund der Covid-19-Pandemie konnte der Registereintrag auf der WHO <i>INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM</i> nicht abgerufen werden.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 11.12.2020. Das Studienregister ICTRP der WHO war wegen des hohen Datentraffics aufgrund der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt erreichbar. Die Suchen in den Registern EMA *Clinical Data* und AMIS bzw. AMIce ergaben keine Ergebnisberichte zur Studie TRIGGER.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite 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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite 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 Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 14.12.2020 durchgeführt.

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 4-10: 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)						
TRIGGER	ja	ja	nein	ja [52]	ja [50, 51] ¹	ja [3, 53]
<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 Internetseite des G-BA.</p> <p>¹Durch die erhöhten Zugriffszahlen auf die WHO-Website aufgrund der Covid-19-Pandemie konnte der Registereintrag auf der WHO <i>INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM</i> nicht abgerufen werden.</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.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TRIGGER	RCT, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch, doppelblind mit einem Open- label-Arm	Patienten mit unkontrollierte m Asthma, die mit hochdosier- tem ICS in Kombination mit einem LABA behan- delt werden und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma- Exazerbation aufgetreten ist	<u>Behandlung A (n = 573):</u> 2 x 2 Inhalationen BDP/FF/G ¹ 200/6/12,5 täglich (= abgemessene Tagesdosis: 800 µg BDP, 24 µg FF, 50 µg G ¹) <u>Behandlung B (n = 576):</u> 2 x 2 Inhalationen BDP/FF 200/6 täglich (= abgemessene Tages- dosis: 800 µg BDP, 24 µg FF) <u>Behandlung C (n = 288):</u> 2 x 2 Inhalationen BDP/FF 200/6, 1 x 2 Inhalationen Spiriva® Respimat® (= abgemessene Tages- dosis: 800 µg BDP, 24 µg FF, 5 µg Tiotropium)	<u>Pre-Screening:</u> max. 1 Woche <u>Run-in:</u> 2 Wochen, Behandlung mit 2 x 2 Inhalationen BDP/FF 200/6 täglich <u>Behandlung:</u> 52 Wochen	<u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit in 17 Ländern mit 221 aktiven Zentren Argentinien, Belarus, Bulgarien, Deutschland, Italien, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich <u>Studienzeitraum:</u> 6. April 2016 – 28. Mai 2018	<u>Co-Primäre Endpunkte:</u> Veränderung des prä- Bronchodilatator FEV ₁ - Wertes (gemessen in Woche 26 der Behandlung und verglichen mit dem Baseline-Wert vor Behandlungsbeginn) Reduktion der mittelschweren und schweren Asthma- Exazerbationen über 52 Wochen Behandlung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion; Asthma- Exazerbationen; Asthmasymptome und - kontrolle; Einsatz von Notfallmedikation; Krankenhausaufenthalte; EQ-5D-3L; ACQ <u>Sicherheitsendpunkte:</u> UE; SUE; schwere UE; Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE

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

FEV₁: Expiratorische Einsekundenkapazität; BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrroniumbromid; ICS: Inhalatives Kortikosteroid; LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE; ACQ: Asthmakontrollfragebogen
¹G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrronium**bromid**

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung A Intervention mit BDP/FF/G ¹	Behandlung B Kontrollmedikation BDP/FF	Behandlung C Kontrollmedikation BDP/FF + Tiotropium	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TRIGGER	BDP/FF/G ¹ 200/6/12,5; 2 Inhalationen bid (=abgemessene Tagesdosis: 800 µg BDP, 24 µg FF, 50 µg G ¹)	BDP/FF 200/6, 2 Inhalationen bid (=abgemessene Tagesdosis: 800 µg BDP, 24 µg FF)	BDP/FF 200/6, 2 Inhalationen bid + Spiriva® Respimat®, 2 Inhalationen 1 x täglich (=abgemessene Tagesdosis: 800 µg BDP, 24 µg FF, 5 µg Tiotropium)	Run-in-Phase: BDP/FF 200/6, 2 Inhalationen bid, 2 Wochen <u>Erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Salbutamol (inhalativ) als Notfallmedikation • Kurzzeitige (≤ 14 Tage) Einnahme von systemischen Kortikosteroiden und/oder Inhalation von β₂-Agonisten und/oder Kortikosteroiden, und/oder Antibiotikatherapie bei schweren Asthma-Exazerbationen • Antihistaminika oder nasale Kortikosteroide, wenn sie bereits mind. einen Monat vor der Studie in stabiler Dosis eingenommen wurden • Desensibilisierungsbehandlungen (mit stabiler Dosis mind. einen Monat vor der Studie) und sublinguale Immuntherapien durften fortgesetzt werden • Therapien von Begleiterkrankungen, soweit diese die Studienbehandlung oder -auswertung nicht beeinflussten und nicht unter „Nicht erlaubte Begleitmedikation“ gelistet waren <u>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Andere ICS als in der Studienbehandlung • Andere inhalative LABA als in der Studienbehandlung • Andere inhalative Fixkombinationen aus ICS

Studie	Behandlung A Intervention mit BDP/FF/G ¹	Behandlung B Kontrollmedikation BDP/FF	Behandlung C Kontrollmedikation BDP/FF + Tiotropium	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
				<p>und LABA als in der Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalative kurz- oder langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (SAMAs und LAMAs) • Andere freie Kombinationen von ICS/LABA und/oder LAMA als in der Studienbehandlung • Andere Asthmamedikamente (z. B. Cromoglicinsäure, Nedocromil, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten) • Theophylline • Systemische Anticholinergika • systemische Kortikosteroide (Ausnahmen siehe oben: „Erlaubte Begleitmedikation während der Studie“) • Trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer • Nonselektive β-Antagonisten • Nichtkaliumsparende Diuretika • Chinidin und Chinidin-ähnliche Antiarrhythmika • Medikamente, welche die QTc-Zeit verlängern • Monoklonale Antikörper oder Biologika • Medikamente, welche nach Einschätzung der Untersucher mit der Studienmedikation interagieren könnten
<p>ICS: Inhalative Kortikosteroide; SAMA: Kurzwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten; LAMA: Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten; QTc-Zeit: Messgröße bei der Auswertung eines Elektrokardiogramms; LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten; BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrroniumbromid; MAO: Monoaminoxidase; bid: zweimal täglich ¹G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrroniumbromid</p>				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der TRIGGER-Studie:
Demographie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	BDP/FF/G ¹ 200/6/12,5 µg N = 571	BDP/FF 200/6 µg N = 573	BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium Respimat® 2,5 µg N = 287	Gesamt N = 1431
Demographie und Patientencharakteristika				
Alter (Jahre)				
MW (SD)	53,1 (12,2)	54,0 (11,9)	51,6 (12,3)	53,2 (12,1)
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	473 (82,8)	450 (78,5)	246 (85,7)	1169 (81,7)
≥ 65 Jahre	98 (17,2)	123 (21,5)	41 (14,3)	262 (18,3)
Geschlecht, n (%)				
männlich	212 (37,1)	245 (42,8)	103 (35,9)	560 (39,1)
weiblich	359 (62,9)	328 (57,2)	184 (64,1)	871 (60,9)
Ethnische Zugehörigkeit (Rasse), n (%)				
asiatisch	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)
schwarz/afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
weiß	569 (99,6)	573 (100,0)	286 (99,7)	1428 (99,8)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
Gewicht (kg)				
MW (SD)	79,9 (15,4)	81,2 (17,2)	79,4 (14,6)	80,3 (16,0)
Größe (cm)				
MW (SD)	167,9 (9,3)	168,3 (9,1)	167,3 (9,7)	167,9 (9,3)
BMI (kg/m²)				
MW (SD)	28,36 (5,14)	28,67 (5,87)	28,46 (5,21)	28,50 (5,46)
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrroniumbromid; BMI: Bodymaßindex; cm: Zentimeter; kg; Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patienten; SD: Standardabweichung ¹ G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrroniumbromid				

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der TRIGGER-Studie: Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg N = 571	BDP/FF 200/6 µg N = 573	BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium Respimat® 2,5 µg N = 287	Gesamt N = 1431
Asthmahistorie				
Dauer der Asthmaerkrankung (Jahre)				
MW (SD)	24,8 (12,2)	26,2 (12,6)	24,5 (12,4)	25,3 (12,4)
Dauer nach Gruppe, n (%)				
< 5 Jahre	26 (4,6)	21 (3,7)	13 (4,5)	60 (4,2)
5-20 Jahre	180 (31,5)	165 (28,8)	96 (33,4)	441 (30,8)
≥ 20 Jahre	365 (63,9)	387 (67,5)	178 (62,0)	930 (65,0)
Anzahl der Asthma-Exazerbationen im vorangegangenen Jahr				
MW (SD)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
1, n (%)	439 (76,9)	452 (78,9)	229 (79,8)	1120 (78,3)
> 1, n (%)	132 (23,1)	121 (21,1)	58 (20,2)	311 (21,7)
Zeit seit letzter Asthma-Exazerbation (Monate)				
MW (SD)	5,80 (2,72)	5,64 (2,68)	5,65 (2,68)	5,70 (2,69)
Asthma-Medikation bei Studieneintritt, n (%)				
ICS/LABA (fixe Kombination)	497 (87,0)	503 (87,8)	253 (88,2)	1253 (87,6)
ICS + LABA (freie Kombination)	74 (13,0)	70 (12,2)	34 (11,8)	178 (12,4)
Benutzung eines Spacers vor Studienbeginn, n (%)				
Ja	104 (18,2)	109 (19,0)	56 (19,5)	269 (18,8)
Nein	467 (81,8)	464 (81,0)	231 (80,5)	1162 (81,2)
Benutzung eines Spacers während der Studie, n (%)				
Ja	129 (22,6)	139 (24,3)	74 (25,8)	342 (23,9)
Nein	442 (77,4)	434 (75,7)	213 (74,2)	1089 (76,1)
Rauchverhalten				
Raucherstatus bei Screening, n (%)				
Exraucher	83 (14,5)	80 (14,0)	42 (14,6)	205 (14,3)
Nichtraucher	488 (85,5)	493 (86,0)	245 (85,4)	1226 (85,7)
Dauer des Rauchens (Jahre)				
MW (SD)	11,1 (7,7)	11,4 (8,7)	10,8 (5,9)	11,1 (7,7)

Behandlungsgruppe	BDP/FF/G ¹ 200/6/12,5 µg N = 571	BDP/FF 200/6 µg N = 573	BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium Respimat® 2,5 µg N = 287	Gesamt N = 1431
Packungsjahre*				
MW (SD)	4,9 (2,4)	4,8 (2,3)	5,6 (2,6)	5,0 (2,4)
Lungenfunktion				
<u>Prä-Salbutamol Lungenfunktionsparameter beim Screening (V1)</u>				
FEV₁ (L)				
MW (SD)	1,586 (0,559)	1,600 (0,567)	1,611 (0,591)	1,597 (0,568)
FEV₁ (% des vorhergesagten Werts)				
MW (SD)	51,9 (13,5)	51,8 (13,5)	52,1 (13,2)	51,9 (13,4)
FVC (L)				
MW (SD)	2,731 (0,865)	2,756 (0,862)	2,739 (0,908)	2,743 (0,872)
<u>Post-Salbutamol Lungenfunktionsparameter beim Screening (V1)¹⁶</u>				
FEV₁ (L)				
MW (SD)	2,073 (0,686)	2,092 (0,671)	2,119 (0,730)	2,090 (0,689)
FEV₁ (% des vorhergesagten Werts)				
MW (SD)	67,9 (16,1)	68,0 (15,6)	68,7 (15,8)	68,1 (15,8)
FVC (L)				
MW (SD)	3,300 (0,915)	3,337 (0,906)	3,346 (0,957)	3,324 (0,919)
Reversibilität (mL)				
MW (SD)	487,5 (290,6)	491,8 (275,8)	507,6 (323,4)	493,3 (291,7)
ΔFEV ₁ : (< 200 ≤ 400 mL)	299 (52,4)	283 (49,4)	147 (51,2)	729 (50,9)
ΔFEV ₁ : > 400 mL	271 (47,5)	290 (50,6)	140 (48,8)	701 (49,0)
Reversibilität (%)				
MW (SD)	33,23 (20,21)	33,87 (21,87)	34,89 (26,99)	33,82 (22,37)
<u>Lungenfunktionsparameter bei der Baseline-Messung (V2)¹⁷</u>				
FEV₁ (L)				
MW (SD)	1,746 (0,551)	1,750 (0,567)	1,743 (0,570)	1,747 (0,561)
FEV₁ (% predicted normal value)				
MW (SD)	57,2 (12,6)	56,9 (13,1)	56,7 (12,5)	57,0 (12,8)

¹⁶ In der Behandlungsgruppe BDP/FF/G 200/6/12,5 µg gingen für diese Parameter nur 570 Patienten in die Analyse ein

¹⁷ In den Behandlungsgruppen BDP/FF/G 200/6/12,5 µg und BDP/FF 200/6 µg gingen für diese Parameter jeweils nur 570 Patienten in die Analyse ein

Behandlungsgruppe	BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg N = 571	BDP/FF 200/6 µg N = 573	BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium Respimat® 2,5 µg N = 287	Gesamt N = 1431
FVC (L)				
MW (SD)	2,893 (0,830)	2,931 (0,866)	2,869 (0,878)	2,903 (0,854)
IC (L)				
abweichende n-Zahl	551	548	275	1374
MW (SD)	2,086 (0,640)	2,128 (0,681)	2,110 (0,648)	2,108 (0,658)
VC (L) (n-Zahlen wie IC)				
MW (SD)	2,826 (0,846)	2,892 (0,896)	2,857 (0,899)	2,859 (0,877)
Asthmakontrollstatus				
ACQ-7-Score beim Screening (V1)				
abweichende n-Zahl	571	571	287	1429
MW (SD)	2,81 (0,63)	2,77 (0,60)	2,74 (0,59)	2,78 (0,61)
ACQ-7-Score bei der Baseline-Messung (V2)				
abweichende n-Zahl	570	568	287	1425
MW (SD)	2,46 (0,53)	2,42 (0,54)	2,41 (0,53)	2,43 (0,54)
Durchschnittlicher morgendlicher PEF während der Run-in-Phase (L/min)				
abweichende n-Zahl	564	565	287	1416
MW (SD)	279,387 (104,162)	274,703 (101,232)	286,505 (106,404)	278,960 (103,483)
Durchschnittlicher abendlicher PEF während der Run-in-Phase (L/min)				
abweichende n-Zahl	565	566	287	1418
MW (SD)	292,127 (104,744)	287,166 (103,063)	299,237 (107,640)	291,586 (104,692)
Durchschnittlicher täglicher Asthmasymptom-Score während der Run-in-Phase				
abweichende n-Zahl	571	571	287	1429
MW (SD)	0,813 (0,517)	0,832 (0,506)	0,837 (0,504)	0,825 (0,510)
Prozentualer Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen während der Run-in-Phase (n wie bei Asthmasymptom-Score)				
MW (SD)	10,162 (23,093)	9,456 (23,143)	10,781 (26,581)	10,004 (23,841)
Prozentualer Anteil an Tagen mit kontrolliertem Asthma während der Run-in-Phase (n wie bei Asthmasymptom-Score)				
MW (SD)	9,854 (22,660)	8,891 (22,244)	10,143 (26,219)	9,527 (23,247)
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrroniumbromid; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patienten; SD: Standardabweichung; FEV ₁ : Expiratorische Einsekundenkapazität; L: Liter; FVC: Forcierte Vitalkapazität; mL: Milliliter; IC: Inspiratorische Kapazität; VC: Vitalkapazität; ACQ: Asthmakontrollfragebogen; PEF: Expiratorischer Spitzenfluss; V1: Visite 1				
*Packungsjahre: Größe zur Bestimmung der Belastung durch Rauchen. Anzahl Packungsjahre = (Pro Tag gerauchte Zigarettenpackung) x (Anzahl Raucherjahre) bei der Annahme, dass eine Schachtel im Schnitt 20 Zigaretten enthält				
¹ G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrronium bromid				

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.

Die Studie TRIGGER bildet die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von BDP/FF/G bei erwachsenen Asthma-Patienten, deren Asthma trotz Behandlung mit einem hochdosierten ICS in Kombination mit einem LABA nicht kontrolliert ist und die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation erlitten haben.

Als Maßstäbe für den Behandlungseffekt in der Studie TRIGGER dienten das Auftreten von schweren und mittelschweren Asthma-Exazerbationen, die Veränderung der Lungenfunktion, welche mit spirometrischen Methoden und einem Peak-Flow-Meter gemessen wurde, die Bewertung der Asthmasymptome und -kontrolle durch einen Kontrollfragebogen sowie die Dokumentation des Einsatzes von Notfallmedikation und explorative Wirksamkeitsvariablen, gesundheitsökonomische Endpunkte sowie Sicherheitsendpunkte.

Beschreibung der Studie TRIGGER

Studiendesign

Die Studie TRIGGER ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit 3 parallelen Armen; hochdosiertes BDP/FF/G, hochdosiertes BDP/FF und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium Respimat® (Abbildung 4-2). Das Hauptziel der Studie lag ebenso wie bei der Schwesterstudie TRIMARAN darin, die Wirksamkeit der zusätzlichen Komponente Glycopyrronium, einem LAMA, gegenüber der Wirksamkeit des bereits zugelassenen Kombinationsproduktes BDP/FF, einer Fixkombination aus ICS/LABA zu bewerten. Daher war die Studie darauf gepowert zu zeigen, dass die Dreifachfixkombination aus BDP/FF/G bei Asthmapatienten, deren Erkrankung mit der zugelassenen Behandlung aus der fixen Zweifachkombination aus hochdosiertem ICS/LABA nicht kontrolliert wurden, eine überlegene Wirksamkeit aufwies. Der Vergleich mit der freien Kombination aus BDP/FF + Tiotropium hatte vorwiegend explorativen Charakter.

Die Studie wurde zwischen 2016 und 2018 durchgeführt und dauerte insgesamt 55 Wochen; die Behandlungsdauer betrug dabei 52 Wochen. Nach einem Pre-Screening (maximal eine Woche) erfolgte eine zweiwöchige Run-in-Phase, in welcher alle Patienten 2 x täglich 2 Inhalationen BDP/FF (200/6 µg) einnahmen; diese Studienphase war nicht verblindet. Im

Anschluss wurden die Patienten im Verhältnis 2 : 2 : 1 auf die Behandlungsarme BDP/FF/G (200/6/12,5 µg, wobei sich die 12,5 µg auf die abgemessene Dosis des Salzes Glycopyrroniumbromid beziehen), BDP/FF (200/6 µg) und BDP/FF (200/6 µg) + Tiotropium (Spiriva® Respimat®; 2,5 µg) (nicht verblindet, im Folgenden: Open-label-Arm) aufgeteilt. Als Baseline-Wert ist entweder der Zeitpunkt vor Beginn der Behandlung (Woche 0) oder der Durchschnittswert der zweiwöchigen Run-in-Phase definiert.

BDP/FF/G und BDP/FF wurden 2 x täglich zu je 2 Inhalationen eingenommen, wohingegen Tiotropium (Spiriva® Respimat®) im Open-label-Arm zusätzlich 1 x täglich in Form von 2 Inhalationen verabreicht wurde, weshalb hier keine Verblindung vorlag. Als Notfallmedikation war Salbutamol (100 µg je Hub) zugelassen.

Nach 4, 12, 26, 40 und 52 Wochen der Behandlung wurden spirometrische Lungenfunktions-tests durchgeführt sowie ein Asthmakontrollfragebogen (ACQ) und der EQ-5D-3L-Fragebogen ausgefüllt. Des Weiteren wurde während der gesamten Studie das Auftreten von schweren und mittelschweren Asthma-Exazerbationen erhoben. Die Patienten überprüften ihre Lungenfunktion täglich selbst mit Hilfe eines elektronischen Peak-Flow-Meters und dokumentierten ihre Asthmasymptome sowie den Einsatz der zugelassenen Notfallmedikation Salbutamol in einem elektronischen Patiententagebuch (eDiary).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Patienten der TRIGGER-Studie wiesen zu Studienbeginn trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und LABA unkontrolliertes Asthma auf. Entsprechend ist die zVT für diese Patienten eine Therapieeskalation mit hochdosiertem ICS und LABA und LAMA (siehe Abschnitt 4.2.1. sowie Modul 3 Abschnitt 3.1).

Im Folgenden ist daher formal betrachtet lediglich der Open-label-Arm der Studie TRIGGER für die Herleitung eines Zusatznutzens relevant, da hier eine Therapieeskalation mit hochdosierten ICS/LABA + LAMA der Patienten stattgefunden hat. Der Vergleich des verblindeten Interventionsarms mit hochdosiertem BDP/FF/G und dem Open-label-Arm mit hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium Respimat® wird daher im vorliegenden Dossier vollständig dargestellt.

Im verblindeten Kontrollarm wurden die Patienten mit einer Kombination aus hochdosiertem ICS/LABA behandelt. Auf die Darstellung des verblindeten Vergleichs wird im Rahmen der Ergebnisdarstellung somit verzichtet, da dieser nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA entspricht [1].

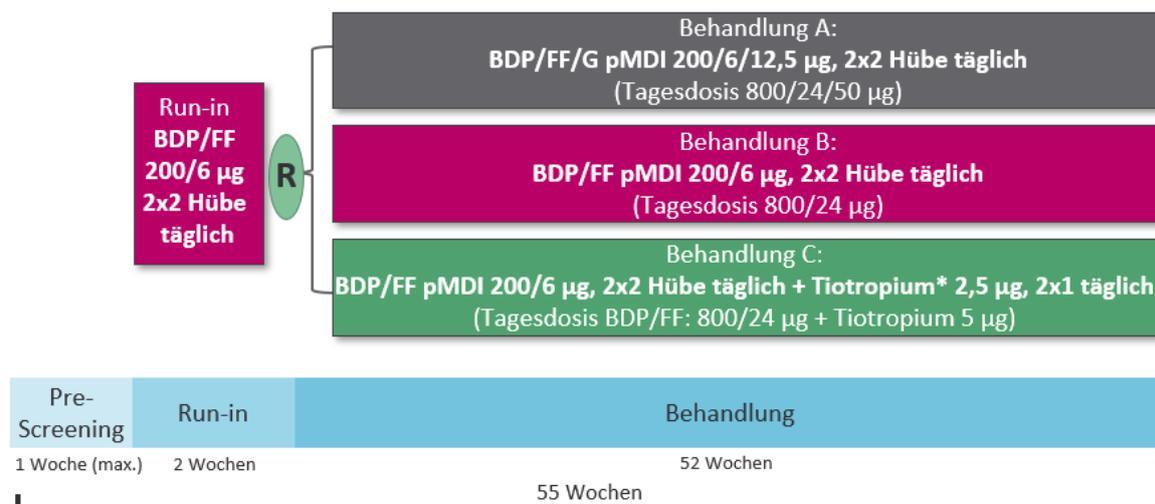


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie TRIGGER.

R: Randomisierung; V: Visite; *Tiotropium (Spiriva® RespiMat®); G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrroniumbromid

Studienpopulation

In der Studie TRIGGER wurden erwachsene Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren, deren Asthma unter Therapie mit einem hochdosierten ICS in Kombination mit einem LABA unkontrolliert war, untersucht. Unkontrolliertes Asthma war dabei definiert als ein Score von $\geq 1,5$ im ACQ-7 (Asthmakontrollfragebogen). Zudem sollten die Patienten ihre Asthmad Diagnose vor dem 40. Lebensjahr erhalten haben und diese sollte vor mindestens einem Jahr gestellt worden sein. Im letzten Jahr vor Studienbeginn sollten alle Patienten mindestens eine Asthma-Exazerbation erlitten haben, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung verursachte. Die Patienten mussten einen Prä-Bronchodilatator-FEV₁-Wert von $< 80\%$ ihres vorausgesagten Werts haben und nach Absetzen (*wash-out*) des Bronchodilatators einen Reversibilitätstest bestehen, welcher definiert war als eine Erhöhung des FEV₁-Werts um $> 12\%$ und > 200 mL im Vergleich zur Baseline, bei einer Messung 10 – 15 min nach Inhalation von 400 µg Salbutamol.

Insgesamt wurden 1437 Patienten randomisiert, wobei 573 Patienten dem Behandlungsarm BDP/FF/G, 576 dem Behandlungsarm BDP/FF und 288 Patienten dem Behandlungsarm BDP/FF + Tiotropium zugeordnet waren. Die *Safety*-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und beinhaltete 1431 Patienten (siehe auch Abbildung 4-7). Die ITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirkvariable (primärer oder sekundärer Endpunkt) nach der Baseline-Messung erhoben wurde. Für die in diesem Dossier dargestellten Behandlungsarme waren die Patientenzahlen

der *Safety*-Population und der ITT-Population identisch (BDP/FF/G: 571 Patienten, BDP/FF + Tiotropium: 287 Patienten).

Die demographischen und Baseline-Charakteristika der Patienten waren dabei zwischen den Gruppen vergleichbar. Generell wurden etwas mehr Frauen (60,9 %) als Männer (39,1 %) randomisiert, die Mehrheit der Patienten waren Nichtraucher (85,7 %) mit einer langen Historie der Asthmaerkrankung (≥ 20 Jahre in 65 % der Patienten). Alle Patienten hatten eine moderate bis schwere Einschränkung der Lungenfunktion (Prä-Bronchodilatator- FEV_1 -Werte zwischen 15 % und 79 %) und 21,7 % der Patienten hatten mehr als eine Asthma-Exazerbation im Jahr vor der Studie erlitten. Die gemessenen ACQ-7-Scores bestätigten einen unkontrollierten Asthmastatus während des Screenings und der Run-in-Phase, die Compliance lag mit > 80 % während der gesamten Studie in allen Gruppen in einem guten Bereich.

Endpunkte

Die beiden primären Endpunkte der Studie waren die Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV_1 -Werts in Woche 26 im Vergleich zum Baseline-Wert vor Beginn der Studienbehandlung und die Rate an mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum von Baseline bis Studienende.

Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Veränderung des $peak_{0-3h}$ FEV_1 -Werts (höchster gemessener FEV_1 -Wert in den ersten drei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation) im Vergleich zur Baseline, die Veränderung des morgendlichen, von den Patienten gemessenen PEF-Werts in den ersten 26 Wochen des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Baseline und die Rate an schweren Asthma-Exazerbationen in der gepoolten Analyse der Studien TRIGGER und TRIMARAN.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der Anteil der Patienten in der Subgruppe „Europa“ in den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen betrug 56 %. Damit stammt ein relevanter Anteil der Patienten aus Ländern, die mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar sind.

Die demographischen Parameter (siehe Tabelle 4-13) in der Studie TRIGGER sprechen für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. In der Studie wird ein höherer Anteil an weiblichen Patienten in der Altersgruppe unter 65 Jahren beobachtet. Dies entspricht der aus der Literatur bekannten geschlechtsspezifischen Verteilung im Anwendungsgebiet sowie der beobachteten Altersverteilung in Deutschland [54, 55].

Die Ergebnisse der Studie TRIGGER können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-15: 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			
TRIGGER							
BDP/FF/G							
vs.							
BDP/FF							
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BDP/FF/G							
vs.							
BDP/FF + Tiotropium							
	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®							
*: Die Medikation im Open-label-Arm war für die Patienten und das Prüfpersonal offen erkennbar.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zulassungsstudie TRIGGER weist als randomisierte, verblindete und aktiv kontrollierte Phase III Studie insgesamt ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2 : 2 : 1 auf die drei parallelen Studienarme hochdosiertes BDP/FF/G, hochdosiertes BDP/FF und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium randomisiert. Die freie Kombination von hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium war dabei sowohl für die Patienten als auch für das Prüfpersonal offen erkennbar (Open-label-Arm), da die Patienten zwei Präparate einnehmen mussten. Die Zuteilung zu den Studienarmen BDP/FF/G und BDP/FF war doppelt verblindet.

Für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte ergibt sich daher für den Vergleich des Interventionsarms (BDP/FF/G) mit dem Open-label-Arm (BDP/FF + Tiotropium Respimat®) ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Da die Behandlung mit maximaler Therapie (ICS/LABA + LAMA) im Open-label-Arm bekannt ist, während die Behandlung im Interventionsarm unbekannt ist, liegt das Verzerrungspotenzial eher zuungunsten des Interventionsarms.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip und alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Zuteilung analysiert. Die Compliance der Patienten lag in einem hohen Bereich (> 80% in allen drei Behandlungsarmen). Bei den patientenberichteten Endpunkten wurde durchgehend eine hohe Rücklaufquote erreicht, sodass

eine Verzerrung durch abnehmende Berichterstattung über den Studienverlauf ausgeschlossen werden kann. Alle im Protokoll spezifizierten Endpunkte wurden im Studienbericht berichtet, sodass keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die für ein hohes Verzerrungspotenzial sprechen. Das Verzerrungspotenzial der Studie TRIGGER wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
TRIGGER	ja	ja	ja	ja
	Als tödliche unerwünschte Ereignisse erhoben	<ul style="list-style-type: none"> schwere Asthma-Exazerbationen mittelschwere Asthma-Exazerbationen Asthmasymptome und -kontrolle Einsatz von Notfallmedikation Krankenhausaufenthalte Gesundheitsfragebogen EQ-5D-3L VAS Lungenfunktion (FEV₁) 	Asthmakontrollfragebogen ACQ-5	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende UE (SUE) Schwere UE Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) UE nach SOC und PT SUE nach SOC und PT Schwere UE nach SOC und PT Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT
ACQ: Asthmakontrollfragebogen; EQ-5D-3L VAS: <i>EuroQuality of Life-5-Dimensional-3-Level</i> , visuelle Analogskala; FEV ₁ : Expiratorische Einsekundenkapazität; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SUE: Schwerwiegende UE; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 Statistik-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 Mortalität

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Studienverlauf auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl von Todesfällen).
vs. BDP/FF + Tiotropium	<i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an verstorbenen Patienten
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Da der Parameter Mortalität jedoch anhand objektiver feststellbarer Kriterien eindeutig bewertet werden kann, wird hier nicht von einer maßgeblichen Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte anhand der *Safety*-Population. Aus den oben genannten Gründen kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts ausgegangen werden. Es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Mortalität insgesamt als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Behandlung	N	Anzahl Todesfälle (%)	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
TRIGGER					
BDP/FF/G	571	1 (0,2)	n.v.	n.v.	n.v.
BDP/FF + Tiotropium	287	0 (0)			
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Tio: Tiotropium Respimat®					

In der Gruppe der mit BDP/FF/G behandelten Patienten gab es einen Todesfall; eine Patientin verstarb in Woche 51 der Behandlung plötzlich an einer Hirnblutung. Der Vorfall stand nach Einschätzung des Prüfarztes nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung. In der Kontrollgruppe (BDP/FF + Tiotropium) trat kein Todesfall auf. Aufgrund der niedrigen Ereignisraten können keine validen statistischen Auswertungen durchgeführt werden, es zeigen sich keine Anzeichen für Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Ergebnisse der Studie TRIGGER sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung beim hier dargestellten Endpunkt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Asthma-Exazerbationen

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	<p>Eine schwere Asthma-Exazerbation wurde definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machte. Behandlungsphasen mit systemischen Kortikosteroiden, zwischen denen mindestens eine Woche lag, wurden als getrennte schwere Exazerbationen gezählt.</p> <p>Eine mittelschwere Asthma-Exazerbation wurde definiert als Auftreten von mindestens einem der nachfolgenden Ereignisse und resultierender Änderung der Behandlung (definiert als erhöhter Bedarf an SABA-Inhalationen in Form von mindestens einer zusätzlichen Inhalation über zwei aufeinanderfolgende Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nächtliches Erwachen wegen Asthma mit Bedarf an SABA-Inhalation in zwei aufeinanderfolgenden Nächten oder Erhöhung des täglichen Asthmasymptom-Scores $\geq 0,75$ im Vergleich zur Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Tagen • Erhöhter Bedarf an SABA-Inhalationen im Vergleich zur Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (mindestens 4 Inhalationen/Tag zusätzlich) • $\geq 20\%$ Verschlechterung im Lungenfunktionsparameter PEF im Vergleich zur Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Morgen/Abenden oder $\geq 20\%$ Verschlechterung in FEV₁ im Vergleich zur Baseline • Besuch der Notaufnahme oder der Studieneinrichtung wegen Asthma-Behandlung ohne nachfolgende Verordnung zur Einnahme systemischer Kortikosteroide <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum • Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation • Rate der mittelschweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum • Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation • Rate der mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum • Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation <p>Zusätzlich sind als Sensitivitätsanalyse die mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbationen als gepoolte Analyse dargestellt.</p>
<p>BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; FEV₁: Expiratorische Einsekundenkapazität, <i>forced expiratory volume in the 1st second</i>; PEF: Expiratorischer Spitzenfluss, <i>Peak expiratory flow</i>; SABA: Kurzwirksamer Beta-2-Agonist, <i>short-acting β_2-agonist</i>; Tio: Tiotropium Respimat®</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium, Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Da der Parameter schwere Asthma-Exazerbationen aufgrund der Notwendigkeit einer Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden operationalisiert wurde und der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden als Mittel der letzten Wahl in geringstmöglicher Dosierung erfolgen soll, ist hier nicht mit einer erhöhten Verzerrung zu rechnen. Bei dem Parameter mittelschwere Asthma-Exazerbationen handelt es sich um einen teilweise patientenberichteten Endpunkt. Da die Behandlung mit maximaler Therapie (ICS/LABA + LAMA) im Open-label-Arm bekannt ist, während die Behandlung im Interventionsarm unbekannt ist, liegt das Verzerrungspotenzial eher zuungunsten des Interventionsarms.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher können die Ergebnisse des Endpunktes zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogen werden.

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

4.3.1.3.1.2.1.1 Schwere Asthma-Exazerbationen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Rate an schweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	169	0,268 [0,221; 0,324]	n.v.	1,242 [0,882; 1,748]	n.v.	0,214
BDP/FF + Tiotropium	287	68	0,215 [0,161; 0,288]				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; n.v.: nicht verfügbar; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	zensierte Patienten n (%)	Zeit bis zum 1. Ereignis (Median) [95%-KI]	Unterschied Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
BDP/FF/G	571	119 (20,8)	452 (79,2)	n.b.	n.b.	1,298 [0,926; 1,820], 0,131
BDP/FF + Tiotropium	287	47 (16,4)	240 (83,6)	n.b.		
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anteil Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; Tio: Tiotropium Respimat®						

Die Auswertung der schweren Asthma-Exazerbationen ergab sowohl bezüglich der Rate des Auftretens als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.2 Mittelschwere Asthma-Exazerbationen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	821	1,430 [1,264; 1,618]	n.v.	1,047 [0,843; 1,300]	n.v.	0,680
BDP/FF +Tiotropium	287	372	1,366 [1,144; 1,631]				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	zensierte Patienten n (%)	Zeit bis zum 1. Ereignis in Wochen (Median) [95%-KI]	Unterschied Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
BDP/FF/G	571	283 (49,6)	288 (50,4)	50,71 [34,29; n.b.]	4,14 [n.b.; n.b.]	0,894 [0,733; 1,090], 0,266
BDP/FF +Tiotropium	287	150 (52,3)	137 (47,7)	46,47 [21,00; n.b.]		
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anteil Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; Tio: Tiotropium Respimat®						

Die Auswertung der mittelschweren Asthma-Exazerbationen ergab sowohl bezüglich der Rate des Auftretens als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.2.1.3 Sensitivitätsanalyse: Mittelschwere oder schwere Asthma-Exazerbationen

Die gepoolte Analyse der mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbationen wird im vorliegenden Dossier ergänzend als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Rate an mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
TRIGGER					
BDP/FF/G	571	990	1,726 [1,543; 1,923]	1,070 [0,878; 1,303]	0,502
BDP/FF + Tiotropium	287	440	1,613 [1,373; 1,897]		
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; Tio: Tiotropium Respiamat®					

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	zensierte Patienten n (%)	Zeit bis zum 1. Ereignis in Wochen (Median) [95%-KI]	Unterschied Median	HR [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
BDP/FF/G	571	323 (56,6)	248 (43,4)	28,86 [22,71; 40,00]	-6,0	0,973 [0,805; 1,175], 0,777
BDP/FF + Tiotropium	287	162 (56,4)	125 (43,6)	34,86 [18,00; 49,00]		
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anteil Patienten mit Ereignis, Tio: Tiotropium Respiamat®						

Die Auswertung der Summe aus schweren und mittelschweren Asthma-Exazerbationen ergab sowohl bezüglich der Rate des Auftretens als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Studie TRIGGER ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung für den hier dargestellten Endpunkt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Asthmasymptome und -kontrolle

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Asthmasymptome und -kontrolle

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	<p>Der Asthmasymptom-Score wurde von den Patienten in einem eDiary über den gesamten Behandlungszeitraum und die Run-in-Phase dokumentiert. Dabei dienten die Bewertungen aus der Run-in-Phase als Baseline-Wert. Die Patienten trugen jeweils morgens und abends vor der Messung des PEF den Symptom-Score für die vergangene Nacht bzw. den vergangenen Tag mit Hilfe folgender 4-Stufen-Skala ein:</p> <p><u>Morgens:</u></p> <p>0 = keine Symptome 1 = milde Symptome, die kein Erwachen verursachten 2 = mittelschwere Symptome, die Erwachen verursachten 3 = schwere Symptome, die mehrmaliges Erwachen oder Schlaflosigkeit verursachten</p> <p><u>Abends:</u></p> <p>0 = keine Symptome 1 = milde Symptome, die einfach tolerierbar waren 2 = mittelschwere Symptome, welche die täglichen Aktivitäten beeinflussten 3 = schwere Symptome, welche Unfähigkeit zu arbeiten oder tägliche Aktivitäten auszuüben verursachten</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen täglichen Asthmasymptom-Score sowie über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum • Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen (Asthmasymptom-Score = 0 für Tag & Nacht) über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum • Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle (Asthmasymptom-Score = 0 für Tag & Nacht + kein Einsatz von Notfallmedikation) über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; PEF: Expiratorischer Spitzenfluss, <i>Peak expiratory flow</i> ; Tio: Tiotropium Respimat®	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmasymptome und -kontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Bei dem Parameter Asthmasymptom-Score handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingeschätzt. Da die Behandlung mit maximaler Therapie (ICS/LABA + LAMA) im Open-label-Arm bekannt ist, während die Behandlung im Interventionsarm unbekannt ist, liegt das Verzerrungspotenzial eher zuungunsten des Interventionsarms.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher können die Ergebnisse des Endpunktes zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogen werden.

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

4.3.1.3.1.3.1.1 Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Asthmasymptom-Score über 52 Wochen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Asthmasymptom-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%KI]	adjustierte Mittelwert-Differenz [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Baseline (2-wöchige Run-in-Phase vor Start der Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	571 (100)	0,813 (0,517)	-	-	-
BDP/FF + Tiotropium	287	287 (100)	0,837 (0,504)	-	-	
Woche 1–26						
BDP/FF/G	571	571 (100)	0,632 (0,499)	-0,181 (0,347)	-0,186 [-0,211; -0,160]	0,008 [-0,036; 0,053], 0,709
BDP/FF + Tiotropium	287	287 (100)	0,641 (0,485)	-0,196 (0,340)	-0,194 [-0,231; -0,158]	
Woche 1–52						
BDP/FF/G	571	571 (100)	0,610 (0,502)	-0,203 (0,376)	-0,208 [-0,236; -0,180]	-0,001 [-0,050; 0,047], 0,959
BDP/FF + Tiotropium	287	287 (100)	0,629 (0,492)	-0,208 (0,366)	-0,207 [-0,246; -0,167]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.v.: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium Resimat®						

Die Auswertung der Asthmasymptome und -kontrolle bezüglich des Endpunkts „durchschnittlicher Asthmasymptom-Score“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.3.1.2 Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen über 52 Wochen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%- KI]	adjustierte Mittelwert- Differenz [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Baseline (2-wöchige Run-in-Phase vor Start der Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	571 (100)	10,162 (23,093)	-	-	-
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	10,781 (26,581)	-	-	
Woche 1–26						
BDP/FF/G	571	571 (100)	23,172 (33,619)	13,010 (26,356)	13,187 [11,150; 15,224]	2,768 [-0,757; 6,294], 0,124
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	21,006 (32,373)	10,224 (22,688)	10,419 [7,541; 13,296]	
Woche 1–52						
BDP/FF/G	571	571 (100)	26,421 (35,213)	16,258 (29,061)	16,569 [14,298; 18,840]	3,843 [-0,090; 7,777], 0,055
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	23,140 (33,580)	12,359 (25,509)	12,725 [9,514; 15,937]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium Respimat®						

Die Auswertung der Asthmasymptome und -kontrolle bezüglich des Endpunkts „prozentualer Anteil an symptomfreien Tagen“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.3 Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle über 52 Wochen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%- KI]	adjustierte Mittelwert- Differenz [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Baseline (2-wöchige Run-in-Phase vor Start der Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	571 (100)	9,854 (22,660)	-	-	-
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	10,143 (26,219)	-	-	
Woche 1–26						
BDP/FF/G	571	571 (100)	22,128 (32,929)	12,274 (25,695)	12,469 [10,482; 14,457]	2,113 [-1,327; 5,553], 0,228
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	20,329 (31,770)	10,187 (22,700)	10,356 [7,548; 13,164]	
Woche 1–52						
BDP/FF/G	571	571 (100)	25,124 (34,313)	15,270 (28,075)	15,601 [13,389; 17,813]	3,071 [-0,760; 6,903], 0,116
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	22,336 (32,775)	12,193 (25,436)	12,530 [9,401; 15,658]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.v.: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium Respiimat®						

Die Auswertung der Asthmasymptome und -kontrolle bezüglich des Endpunkts „prozentualer Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Studie TRIGGER ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung für den hier dargestellten Endpunkt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Notfallmedikation

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Einsatz von Notfallmedikation

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	Der Einsatz von Notfallmedikation wurde von den Patienten in einem eDiary über den gesamten Behandlungszeitraum und die Run-in-Phase dokumentiert. Dabei diente der Einsatz von Notfallmedikation während der Run-in-Phase als Baseline-Wert. Die Patienten dokumentierten jeweils morgens und abends vor der Messung des PEF die Anzahl an Inhalationen mit dem Notfallmedikament Salbutamol, die sie in der vergangenen Nacht bzw. am vergangenen Tag angewendet hatten. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Einsatz der Notfallmedikation (Anzahl Inhalationen/Tag) über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum • Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; PEF: Expiratorischer Spitzenfluss, <i>Peak expiratory flow</i> ; Tio: Tiotropium Respimat®	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einsatz von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Bei dem Parameter Notfallmedikation handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Patienten wurden jedoch darüber aufgeklärt, dass eine Salbutamol-Inhalation nur gestattet war, wenn sie sich nicht vermeiden ließ. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als niedrig eingeschätzt. Da die Behandlung mit maximaler Therapie (ICS/LABA + LAMA) im Open-label-Arm bekannt ist, während die Behandlung im Interventionsarm unbekannt ist, liegt das Verzerrungspotenzial eher zuungunsten des Interventionsarms.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher können die Ergebnisse des Endpunktes zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Notfallmedikation 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 Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Einsatz von Notfallmedikation (Inhalationen/Tag) über 52 Wochen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Einsatz von Notfallmedikation (Inhalationen/Tag)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%KI]	adjustierte Mittelwert-Differenz [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Baseline (2-wöchige Run-in-Phase vor Start der Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	571 (100)	1,468 (1,836)	-	-	-
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	1,488 (1,787)	-	-	
Woche 1–26						
BDP/FF/G	571	571 (100)	0,907 (1,528)	-0,561 (1,097)	-0,575 [-0,647; -0,502]	0,098 [-0,028; 0,223], 0,126
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	0,818 (1,316)	-0,670 (1,136)	-0,672 [-0,775; -0,570]	
Woche 1–52						
BDP/FF/G	571	571 (100)	0,850 (1,451)	-0,619 (1,159)	-0,638 [-0,713; -0,562]	0,048 [-0,083; 0,179], 0,474
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	0,805 (1,376)	-0,683 (1,228)	-0,686 [-0,792; -0,579]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.v.: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium Respimat®						

Die Auswertung des Einsatzes von Notfallmedikation bezüglich des Endpunkts „Veränderung des durchschnittlichen Einsatzes von Notfallmedikation“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.4.1.2 Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation über 52 Wochen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Veränderung zur Baseline im prozentualen Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%KI]	adjustierte Mittelwert-Differenz [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Baseline (2-wöchige Run-in-Phase vor Start der Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	571 (100)	52,839 (40,140)	-	-	-
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	49,879 (41,247)	-	-	
Woche 1–26						
BDP/FF/G	571	571 (100)	68,008 (35,503)	15,169 (29,094)	15,786 [13,674; 17,898]	-2,604 [-6,260; 1,052], 0,163
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	68,863 (35,345)	18,984 (29,531)	18,390 [15,407; 21,373]	
Woche 1–52						
BDP/FF/G	571	571 (100)	69,627 (34,727)	16,788 (31,108)	17,566 [15,343; 19,788]	-2,174 [-6,024; 1,675], 0,268
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	70,162 (34,834)	20,284 (31,764)	19,740 [16,598; 22,882]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.v.: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium Respiamat®						

Die Auswertung des Einsatzes von Notfallmedikation bezüglich des Endpunkts „Veränderung des prozentualen Anteils an Tagen ohne Einsatz von Notfallmedikation“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Studie TRIGGER ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung für den hier dargestellten Endpunkt.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Krankenhausaufenthalte

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Krankenhausaufenthalten

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	Angaben zu Krankenhausaufenthalten, Besuchen der Notaufnahme, ungeplanten Behandlungen und Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden wurden während der gesamten Studie in elektronischen Prüfbögen (eCRF) dokumentiert. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma • Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma • Anzahl der Besuche der Notaufnahme wegen Asthma • Anzahl der nicht vorher vereinbarten Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge wegen Asthma • Anzahl der Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wegen Asthma-Exazerbationen • Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankenhausaufenthalte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Die Entscheidung für einen Krankenhausaufenthalt traf der behandelnde Arzt auf Basis objektiver Kriterien, daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Da die Behandlung mit maximaler Therapie (ICS/LABA + LAMA) im Open-label-Arm bekannt ist, während die Behandlung im Interventionsarm unbekannt ist, liegt das Verzerrungspotenzial eher zuungunsten des Interventionsarms.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher können die Ergebnisse des Endpunktes zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte 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 Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	569	11 (1,93)	12	n.v.	1,158 [0,374; 3,579]	n.v.	0,799
BDP/FF + Tiotropium	285	5 (1,74)	5				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der Krankenhausaufenthalte bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.5.1.2 Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	569	11 (1,93)	94	n.v.	0,893 [0,121; 6,599]	n.v.	0,912
BDP/FF + Tiotropium	285	5 (1,74)	50				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der Krankenhausaufenthalte bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.5.1.3 Anzahl der Besuche der Notaufnahme wegen Asthma

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Anzahl der Besuche der Notaufnahme wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	569	3 (0,53)	3	n.v.	0,291 [0,057; 1,475]	n.v.	0,136
BDP/FF + Tiotropium	285	3 (1,05)	5				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respiat®							

Die Auswertung der Krankenhausaufenthalte bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Besuche der Notaufnahme wegen Asthma“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.5.1.4 Anzahl der nicht vorher vereinbarten Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge wegen Asthma

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anzahl der nicht vorher vereinbarten Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge wegen Asthma“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
BDP/FF/G	569	132 (23,1)	132	1,037 [0,718; 1,496], 0,847	1,032 [0,771; 1,381], 0,834	0,004 [-0,050; 0,059], 0,878
BDP/FF + Tiotropium	285	62 (21,6)	62			
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Tio: Tiotropium Respiat®						

Die Auswertung der Krankenhausaufenthalte bezüglich des Endpunkts „Anzahl der nicht vorher vereinbarten Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge wegen Asthma“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.5.1.5 Anzahl der Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wegen Asthma-Exazerbationen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Anzahl der Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wegen Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Durchschnittliche Anzahl an Behandlungstagen (SD)	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	1322	2,315 (6,225)	n.v.	1,379 [0,821; 2,316]	n.v.	0,225
BDP/FF + Tiotropium	287	484	1,686 (4,847)				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der Krankenhausaufenthalte bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wegen Asthma-Exazerbationen“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.5.1.6 Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Durchschnittliche Behandlungsdauer in Tagen (SD)	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	119 (20,8)	7,653 (5,515)	n.v.	1,139 [0,962; 1,349]	n.v.	0,131
BDP/FF + Tiotropium	287	51 (17,8)	6,684 (3,838)				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N= Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der Krankenhausaufenthalte bezüglich des Endpunkts „durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Studie TRIGGER ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung für den hier dargestellten Endpunkt.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: EQ-5D-3L VAS

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der EQ-5D-3L VAS

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	<p>Der EQ-5D-3L ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes.</p> <p>Er besteht aus 5 Fragen zu den Dimensionen Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unwohlsein und Ängste/Depressionen, die mit den Kategorien „keine Probleme“, „einige Probleme“ und „extreme Probleme“ bewertet werden sollen.</p> <p>Zusätzlich wird der Gesundheitsstatus von den Patienten auf einer vertikalen, visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 bewertet, wobei 0 für den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten denkbaren Gesundheitszustand steht. Der EQ-5D wurde inklusive VAS bei jeder klinischen Untersuchung ab der Randomisierung von den Patienten ausgefüllt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-3L VAS-Score in Woche 52 im Vergleich zur Baseline
<small>BDP: Beclometason; EQ-5D-3L: EuroQuality of Life-5-Dimensional-3-Level; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat; VAS: Visual analogue scale; Tio: Tiotropium Respimat®</small>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials der EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Bei dem Parameter EQ-5D-3L VAS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingeschätzt. Da die Behandlung mit maximaler Therapie (ICS/LABA + LAMA) im Open-label-Arm bekannt ist, während die Behandlung im Interventionsarm unbekannt ist, liegt das Verzerrungspotenzial eher zuungunsten des Interventionsarms.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher können die Ergebnisse des Endpunktes zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-3L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1.1 EQ-5D-3L VAS-Score in Woche 52 im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung des VAS-Scores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analysezeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Veränderung zur Baseline MW (SD)	adjustierter Mittelwert [95%-KI]	adjustierte Mittelwert- Differenz [95%-KI] p-Wert
TRIGGER						
Baseline (direkt vor Start Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	535 (93,7)	67,204 (13,505)	-	-	-
BDP/FF +Tiotropium	287	263 (91,6)	68,373 (14,314)	-	-	-
Woche 52						
BDP/FF/G	571	535 (93,7)	76,873 (13,206)	9,669 (13,492)	9,488 [8,471; 10,505]	0,661 [-1,107; 2,429], 0,464
BDP/FF +Tiotropium	287	263 (91,6)	76,605 (14,339)	8,232 (14,824)	8,827 [7,381; 10,273]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SD: Standabweichung; Tio: Tiotropium Respiamat®						

Die Auswertung der VAS-Skala des EQ-5D-3L VAS in Woche 52 in Vergleich zur Baseline ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Studie TRIGGER ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung für den hier dargestellten Endpunkt.

4.3.1.3.1.7 Ergänzende Darstellung zur Lungenfunktion

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Lungenfunktionsparametern

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	<p>Der Lungenfunktionswert FEV₁ (Expiratorische Einsekundenkapazität, <i>forced expiratory volume in the first second</i>) wurde im Rahmen einer spirometrischen Lungenfunktionsmessung bei jeder klinischen Untersuchung von der Run-in-Phase bis zum Ende der Studienbehandlung erhoben. Dabei wurden in allen Untersuchungszentren die gleichen Spirometer eingesetzt. Dieselbe Person sollte vor Ort jeweils die Kalibrierung durchführen und die Patienten sollten den Test immer in derselben Position (sitzend oder stehend) und möglichst immer zur gleichen Zeit (im Zeitraum zwischen 7 und 9 Uhr morgens) durchführen.</p> <p>Für die Baseline-Werte wurden Messungen bei Untersuchung V2, die den Beginn der Einnahme der Studienmedikation markierte, durchgeführt, nachdem für mindestens 6 Stunden kein Bronchodilatator benutzt worden war (= "washout"). Bei jeder Untersuchung wurden im Zeitraum von 45 Minuten vor Einnahme der Studienmedikation (und nach angemessenem washout) bis 3 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation mehrere Messwiederholungen durchgeführt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Prä-Bronchodilatator Werts (vor Einnahme der Studienmedikation) in Woche 26 und 52 im Vergleich zur Baseline • FEV₁ Response (Veränderung des Pre-dose-Werts im Vergleich zur Baseline ≥ 100 mL) in Woche 26 und 52
BDP: Beclometason; FEV ₁ : Expiratorische Einsekundenkapazität, <i>Forced expiratory volume in the 1st second</i> ; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; PEF: Expiratorischer Spitzenfluss, <i>Peak expiratory flow</i> ; Tio: Tiotropium Respi- mat®; V: Visite	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lungenfunktionsparameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER hat als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie ein niedriges Verzerrungspotential. Im Open-label-Arm war zwar durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte. Da die Lungenfunktionsparameter FEV₁ und PEF jedoch anhand objektiver Messmethoden bestimmt wurden, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als niedrig eingeschätzt.

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

4.3.1.3.1.7.1 FEV₁ - Veränderung zur Baseline im Prä-Bronchodilatator Wert in Woche 26 und 52

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Veränderung zur Baseline im Prä-Bronchodilatator Wert in Woche 26 und 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%KI]	adjustierte Mittelwert-Differenz [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Baseline (direkt vor Start Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	570 (99,8)	1,746 (0,551)	-	-	-
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	1,743 (0,570)	-	-	
Woche 26						
BDP/FF/G	571	552 (96,7)	1,979 (0,682)	0,227 (0,405)	0,229 [0,196; 0,263]	-0,045 [-0,103; 0,013], 0,125
BDP/FF +Tiotropium	287	275 (95,8)	2,023 (0,741)	0,276 (0,436)	0,274 [0,227; 0,312]	
Woche 52						
BDP/FF/G	571	535 (93,7)	1,976 (0,664)	0,233 (0,398)	0,238 [0,205; 0,272]	-0,028 [-0,087; 0,030], 0,347
BDP/FF +Tiotropium	287	263 (91,6)	2,004 (0,737)	0,270 (0,442)	0,267 [0,118; 0,186]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.v.: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium Respimat®						

Die Auswertung der Prä-Bronchodilatator Werte des FEV₁ in Woche 26 und 52 im Vergleich zur Baseline ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.7.2 FEV₁ – Response in Woche 26 und 52

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „FEV₁-Response in Woche 26 und 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Responder	Non-responder ¹	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Woche 26						
BDP/FF/G	571	328	243	0,878 [0,657; 1,174], 0,381	n.v.	n.v.
BDP/FF+Tiotropium	287	174	113			
Woche 52						
BDP/FF/G	571	326	245	1,088 [0,817; 1,449], 0,562	n.v.	n.v.
BDP/FF +Tiotropium	287	158	129			
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Tio: Tiotropium Respimat®; ¹ Die Gruppe der Non-Responder schließt auch Patienten mit fehlenden Messwerten mit ein						

Die Auswertung der FEV₁-Response in Woche 26 und 52 im Vergleich zur Baseline ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Asthmakontrollfragebogen ACQ

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Asthmakontrollfragebogen ACQ-5

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	<p>Der ACQ-5 (Asthmakontrollfragebogen) dient der Einschätzung der Asthmakontrolle in individuellen Patienten. Er besteht aus 5 Fragen, welche die Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala beantworten sollen und dient dazu, die Asthmasymptomatik der vergangenen Woche zu bewerten.</p> <p>Dabei bewerteten sie Fragen zur (1) Frequenz des nächtlichen Erwachens innerhalb der letzten Woche, (2) Schwere der Asthmasymptome am Morgen, (3) Einschränkungen der täglichen Aktivitäten durch Asthma, (4) Kurzatmigkeit aufgrund von Asthma und (5) Keuchen aufgrund von Asthma.</p> <p>Alle genannten Parameter wurden anhand einer 7-Punkte-Skala bewertet, wobei 0 für gut kontrolliert und 6 für schlecht kontrolliert steht. Aus dem Gesamtscore wurde der Mittelwert gebildet. Der ACQ-5-Score wurde über den gesamten Behandlungszeitraum sowie die Run-in-Phase erhoben, wobei der Score, der unmittelbar vor Start der Studienmedikation erhoben wurde, als Baseline diente.</p>

<p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACQ-5-Veränderung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline • ACQ-5-Response (Veränderung im ACQ-5-Score von $\leq -0,5$ im Vergleich zur Baseline) in Woche 26 und 52
<p>BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; ACQ: Asthmakontrollfragebogen; FEV₁: Einsekundenkapazität; Tio: Tiotropium Respimat®</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Asthmakontrollfragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Bei dem Parameter Asthmasymptom-Score handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingeschätzt. Da die Behandlung mit maximaler Therapie (ICS/LABA + LAMA) im Open-label-Arm bekannt ist, während die Behandlung im Interventionsarm unbekannt ist, liegt das Verzerrungspotenzial eher zuungunsten des Interventionsarms.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher können die Ergebnisse des Endpunktes zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G herangezogen werden.

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

4.3.1.3.1.8.1.1 Veränderung des ACQ-5-Scores in Woche 52

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung des ACQ-5-Scores bei jeder klinischen Untersuchung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung/ Analysezeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Veränderung zur Baseline MW (SD)	adjustierter Mittelwert [95%-KI]	adjustierte Mittelwert- Differenz [95%-KI] p-Wert
TRIGGER						
Baseline (direkt vor Start der Studienmedikation)						
BDP/FF/G	571	571 (100)	2,291 (0,593)	-	-	-
BDP/FF +Tiotropium	287	287 (100)	2,204 (0,609)	-	-	-
Woche 52						
BDP/FF/G	571	535 (93,7)	1,329 (0,894)	-0,959 (0,885)	-0,927 [-0,996; -0,585]	-0,079 [-0,199; 0,041], 0,196
BDP/FF +Tiotropium	287	263 (91,7)	1,386 (0,913)	-0,818 (0,905)	-0,848 [-0,946; -0,750]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Tio: Tiotropium RespiMat®						

Die Auswertung des ACQ-5 ergab hinsichtlich der „Veränderung in Woche 52 im Vergleich zu Baseline“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.8.1.2 ACQ-5-Response in Woche 26 und 52

Tabelle 4-55: Ergebnisse für ACQ-5 Response in Woche 26 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Responder	Non-responder	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Woche 26						
BDP/FF/G	571	367	202 ¹	1,021 [0,756; 1,378], 0,894	1,005 [0,939; 1,076], 0,886	0,004 [-0,063; 0,071], 0,903
BDP/FF +Tiotropium	287	179	108			
Woche 52						
BDP/FF/G	571	367	203 ²	1,117 [0,831; 1,503], 0,463	1,035 [0,931; 1,151], 0,522	0,023 [-0,044; 0,091], 0,497
BDP/FF +Tiotropium	287	174	117			
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Tio: Tiotropium Respimat®; ¹ Bei dieser Messung fehlen 2 Messwerte; ² Bei dieser Messung fehlt 1 Messwert						

Die Auswertung des ACQ-5 ergab hinsichtlich der „Response in Woche 26 und 52“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Studie TRIGGER ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung für den hier dargestellten Endpunkt.

4.3.1.3.1.9 Sicherheit: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	<p>Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wird in Form von unerwünschten Ereignissen (UE) operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation bis Ende der Studie auftreten. Der Prüfarzt dokumentierte alle UE im <i>Case Report Form</i> (CRF). Die Erfassung der UE folgte den internationalen Standards zur Kodierung unerwünschter Ereignisse gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 18.1.</p> <p>Ein UE ist definiert als jegliches unerwartete Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei einem Patienten einer klinischen Studie, der die Studienmedikation erhalten hat. Das UE muss nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Eingeschlossen sind jegliche unerwünschte Anzeichen (einschließlich ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome oder Krankheiten, die temporär mit der Behandlung in Verbindung stehen könnten, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang besteht.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde dokumentiert, wenn es eines der folgenden Kategorien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es resultierte im Tod - Es war lebensbedrohlich - Es verursachte eine Hospitalisierung oder verlängerte diese - Es führte zu einer andauernden, signifikanten körperlichen oder psychischen Beeinträchtigung oder vollständigen Unfähigkeit. - Es handelte sich um eine vererbare Anomalie oder einen Geburtsfehler - Es war ein medizinisch signifikantes unerwünschtes Ereignis. <p>Als schweres UE wurden alle UE durch den Prüfarzt kategorisiert, die jegliche alltägliche Aktivitäten der Patienten verhinderten und sehr starkes Unwohlsein hervorriefen. Dies schloss auch UE mit ein, die Unterbrechungen der Studienbehandlung nötig machten.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Schwere UE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Schwere UE nach SOC und PT • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE nach SOC und PT (deskriptiv) • MACE-Ereignisse (deskriptiv) <p>UE nach SOC und PT wurden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossievorlage definierten Schwellen (s. 4.3.1.3.1) überschritten.</p>
<p>BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; MACE: <i>Major adverse cardiovascular events</i>; PT: <i>Preferred term</i> (nach MedDRA); SOC: Systemorganklasse (<i>System organ class</i>) (nach MedDRA); Tio: Tiotropium Respimat®; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRIGGER BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; Tio: Tiotropium Respimat®						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TRIGGER weist als randomisierte, doppelt verblindete und aktiv kontrollierte Studie grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotential auf. Allerdings war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, was zu einer Verzerrung auf Endpunktebene führen kann. Insbesondere schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden jedoch anhand objektiv feststellbarer Kriterien eindeutig bewertet, weshalb hier nicht von einer maßgeblichen Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen wird.

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte anhand der *Safety*-Population. Aus den oben genannten Gründen kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts ausgegangen werden. Es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Sicherheit insgesamt als niedrig eingeschätzt.

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.

4.3.1.3.1.9.1.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	410 (71,8)	1648	n.v.	0,982 [0,829; 1,163]	n.v.	0,831
BDP/FF +Tiotropium	287	210 (73,2)	813				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis (in Prozent); n.v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der UE als Gesamtrate ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.9.1.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	28 (4,9)	33	n.v.	0,927 [0,516; 1,665]	n.v.	0,800
BDP/FF +Tiotropium	287	15 (5,2)	17				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis (in Prozent); n.v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der SUE ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.9.1.3 Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	35 (6,1)	43	n.v.	1,498 [0,774; 2,899]	n.v.	0,230
BDP/FF +Tiotropium	287	13 (4,5)	14				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis (in Prozent); n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der schweren UE ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.9.1.4 Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	4 (0,7)	4	n.v.	0,988 [0,181; 5,392]	n.v.	0,989
BDP/FF +Tiotropium	287	2 (0,7)	2				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis (in Prozent); n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Die Auswertung der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.9.1.5 Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

UE nach SOC und PT werden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossievorlage definierten Schwellen (s. 4.3.1.3.1) überschreiten. Die anderen beobachteten UE nach SOC und PT liegen unterhalb dieser Schwellenwerte.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Herzerkrankungen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	22 (3,9)	27	n.v.	1,068 [0,449; 2,537]	n.v.	0,882
BDP/FF +Tiotropium	287	10 (3,5)	12				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	32 (5,6)	38	n.v.	1,302 [0,652; 2,602]	n.v.	0,454
BDP/FF +Tiotropium	287	13 (4,5)	14				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen des Immunsystems

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	6 (1,1)	10	n.v.	2,799 [0,314; 24,95]	n.v.	0,356
BDP/FF +Tiotropium	287	1 (0,3)	2				

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

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat [®] ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	136 (23,8)	212	n.v.	0,761 [0,578; 1,002]	n.v.	0,052
BDP/FF +Tiotropium	287	98 (34,1)	137				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat [®] ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	12 (2,1)	16	n.v.	0,928 [0,337; 2,558]	n.v.	0,885
BDP/FF +Tiotropium	287	9 (3,1)	9				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat [®] ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis: nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Untersuchungen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	20 (3,5)	33	n.v.	1,029 [0,381; 2,778]	n.v.	0,955
BDP/FF +Tiotropium	287	6 (2,1)	13				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	18 (3,2)	19	n.v.	0,508 [0,255; 1,013]	n.v.	0,054
BDP/FF +Tiotropium	287	15 (5,2)	19				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	33 (5,8)	37	n.v.		n.v.	0,846

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

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
BDP/FF +Tiotropium	287	17 (5,9)	17		1,065 [0,565; 2,006]		

BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen des Nervensystems

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	34 (6,0)	47	n.v.	1,009 [0,543; 1,872]	n.v.	0,978
BDP/FF +Tiotropium	287	19 (6,6)	23				

BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	338 (59,2)	1140	n.v.	1,053 [0,862; 1,287]	n.v.	0,613
BDP/FF +Tiotropium	287	166 (57,8)	533				

BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Gefäßerkrankungen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	19 (3,3)	24	n.v.	1,438 [0,580; 3,564]	n.v.	0,433
BDP/FF +Tiotropium	287	8 (2,8)	8				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Asthma

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	323 (56,6)	1100	n.v.	1,057 [0,858; 1,302]	n.v.	0,601
BDP/FF +Tiotropium	287	162 (56,4)	516				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Nasopharyngitis

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	46 (8,1)	55	n.v.		n.v.	0,159

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

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
BDP/FF +Tiotropium	287	34 (11,8)	38		0,713 [0,445; 1,142]		
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Kopfschmerzen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	25 (4,4)	36	n.v.	1,093 [0,525; 2,273]	n.v.	0,813
BDP/FF +Tiotropium	287	13 (4,5)	16				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Virale Infektionen der Atemwege

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	17 (3,0)	23	n.v.	0,727 [0,334; 1,581]	n.v.	0,421
BDP/FF +Tiotropium	287	14 (4,9)	16				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Bronchitis

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	18 (3,2)	25	n.v.	0,952 [0,411; 2,205]	n.v.	0,908
BDP/FF +Tiotropium	287	12 (4,2)	14				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Infektionen der oberen Atemwege

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	9 (1,6)	12	n.v.	0,803 [0,278; 2,323]	n.v.	0,686
BDP/FF +Tiotropium	287	7 (2,4)	8				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Pharyngitis

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	10 (1,8)	10	n.v.	1,282 [0,380; 4,318]	n.v.	0,689
BDP/FF +Tiotropium	287	4 (1,4)	4				

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

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat [®] ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Dysphonie

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	11 (1,9)	11	n.v.	1,055 [0,353; 3,149]	n.v.	0,924
BDP/FF +Tiotropium	287	5 (1,7)	5				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat [®] ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Rückenschmerzen

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	12 (2,1)	14	n.v.	1,005 [0,377; 2,682]	n.v.	0,992
BDP/FF +Tiotropium	287	7 (2,4)	7				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat [®] ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Bluthochdruck

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	10 (1,8)	11	n.v.	0,783 [0,291; 2,108]	n.v.	0,629
BDP/FF +Tiotropium	287	7 (2,4)	7				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Erhöhter Blutdruck

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	7 (1,2)	11	n.v.	0,586 [0,135; 2,552]	n.v.	0,477
BDP/FF +Tiotropium	287	3 (1,0)	3				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Die Auswertung der UE nach SOC und PT ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.9.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

SUE nach SOC und PT werden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossievorlage definierten Schwellen (s. 4.3.1.3.1) überschritten. Die anderen beobachteten UE nach SOC und PT blieben unterhalb dieser Schwellenwerte.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	11 (1,9)	13	n.v.	0,914 [0,333; 2,511]	n.v.	0,861
BDP/FF +Tiotropium	287	7 (2,4)	7				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-85: Ergebnisse für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Asthma

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	11 (1,9)	12	n.v.	1,001 [0,365; 2,741]	n.v.	0,999
BDP/FF +Tiotropium	287	6 (2,1)	6				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.9.1.7 Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Schwere UE nach SOC und PT werden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossievorlage definierten Schwellen (s. 4.3.1.3.1) überschritten. Die anderen beobachteten UE nach SOC und PT blieben unterhalb dieser Schwellenwerte.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für schweres unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	27 (4,7)	34	n.v.	1,283 [0,629; 2,617]	n.v.	0,493
BDP/FF +Tiotropium	287	12 (4,2)	13				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Tabelle 4-87: Ergebnisse für schweres unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: PT Asthma

Behandlung	N	n (%)	Anzahl Ereignisse insgesamt	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert
TRIGGER							
BDP/FF/G	571	27 (4,7)	33	n.v.	1,269 [0,625; 2,578]	n.v.	0,510
BDP/FF +Tiotropium	287	12 (4,2)	13				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)							

Die Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen BDP/FF/G und BDP/FF + Tiotropium.

4.3.1.3.1.9.1.8 Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis
TRIGGER		
BDP/FF/G	571	4 (0,7 %)
BDP/FF +Tiotropium	286	2 (0,7 %)
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten; PT: <i>Preferred Term</i> ; Tio: Tiotropium Respimat®; SOC: Systemorgan-klasse (<i>System Organ Class</i>)		

Die Mehrheit der in Tabelle 4-88 dargestellten Abbrüche der Studienmedikation waren durch das Auftreten von Herzerkrankungen (BDP/FF/G: 3 Patienten mit jeweils einem Ereignis, BDP/FF + Tiotropium: 1 Patient mit einem Ereignis) begründet. In der Gruppe der mit BDP/FF/G behandelten Patienten verstarb zudem eine Patientin an einer Hirnblutung, in der Gruppe der mit BDP/FF + Tiotropium behandelten Patienten führten auftretende Gelenkschmerzen bei einem Patienten zum Abbruch der Studienmedikation. Wegen der geringen Ereigniszahlen wurden die Ergebnisse nicht nach SOC und PT aufgeschlüsselt.

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie vorliegt.

Die Studie TRIGGER ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es gibt keine Hinweise auf Abweichungen von dieser Einschätzung für die hier dargestellten Sicherheitsendpunkte.

4.3.1.3.1.9.1.9 MACE-Ereignisse

Tabelle 4-89: Ergebnisse für MACE-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis
TRIGGER		
BDP/FF/G	571	3 (0,5 %)
BDP/FF +Tiotropium	286	0 (0 %)
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; Tio: Tiotropium Respimat®		

In der Studie TRIGGER traten insgesamt lediglich 6 MACE-Ereignisse auf, davon 3 im BDP/FF/G-Arm und 3 in dem nicht-nutzenbewertungs-relevanten BDP/FF-Arm der Studie. Um die Ergebnisse transparent darzustellen, werden die 3 MACE-Ereignisse des BDP/FF/G-Arms im Folgenden näher beschrieben.

1. Männlicher Patient im Alter von 68 Jahren, der an Tag 244 einen plötzlichen Tod erlitt (*SOC: General disorders and administration site conditions; PT: Sudden death; Reported Term: Sudden Death Unexplained*). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem MACE-Ereignis und der Einnahme der Studienmedikation festgestellt werden.

2. Männlicher Patient im Alter von 69 Jahren, der an Tag 135 eine Herzinsuffizienz erlitt (*SOC: Cardiac disorders; PT: Cardiac failure congestive; Reported Term: Worsening Of Congestive Heart Failure*). Die Einnahme der Studienmedikation wurde unterbrochen, der Patient erholte sich nach Hospitalisierung wieder. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem MACE-Ereignis und der Einnahme der Studienmedikation festgestellt werden.

3. Männlicher Patienten im Alter von 51 Jahren, der an Tag 86 einen Schlaganfall erlitt (*SOC: Nervous system disorders; PT: Ischaemic stroke; Reported Term: Ischemic Stroke*). Die Einnahme der Studienmedikation wurde abgesetzt, der Patient erholte sich nach Hospitalisierung wieder. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem MACE-Ereignis und der Einnahme der Studienmedikation festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass keines der beschriebenen Ereignisse mit der Einnahme der Studienmedikation in Zusammenhang steht. Es besteht kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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 4.3.1.3.1.¹⁸

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 Statistik-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

Die Subgruppenanalysen werden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik dargestellt. Entsprechend werden in diesem Abschnitt die Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte des Open-label-Arms der Studie TRIGGER, für die ein statistisch signifikanter Interaktionsterm vorlag, ausführlich dargestellt.

Ausgenommen hiervon sind die Endpunkte zur Mortalität, da hier weniger als 10 Ereignisse pro Subgruppe vorlagen sowie die Endpunkte zur ergänzenden Darstellung der Lungenfunktion. Da in der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede bei den UE, SUE und schweren UE nach SOC und PT auftraten, wurden für diese UE keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Endpunkte, bei denen kein statistisch signifikanter Interaktionsterm vorlag, werden ergänzend im Anhang 4-G dargestellt.

Eine Übersicht über die Endpunkte und die analysierten Subgruppen im Open-label-Arm der Studie TRIGGER bietet Tabelle 4-90. In Tabelle 4-91 sind alle Interaktions-p-Werte der durchgeführten Subgruppenanalysen im Open-label-Arm der Studie aufgeführt, wobei die statistisch signifikanten Unterschiede hervorgehoben sind. Die ausführliche Darstellung dieser Subgruppen folgt im Anschluss an die Übersichtstabelle, die kompletten Ergebnisse sind in Anhang 4-G zu finden.

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

Tabelle 4-90: Matrix der Subgruppenanalysen für TRIGGER: BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium Respimat®

Endpunkt Studie	Alter <65, ≥65 Jahre	Geschlecht männlich/ weiblich	BMI (kg/m ²) < 25, ≥25–30, ≥ 30	Raucher- status Ex-Raucher, Nichtraucher	Asthma- Exazerbationen im Vorjahr 1, >1	Grad der Reversibilität beim Screening delta FEV ₁ : > 200 - ≤ 400, > 400 mL	Benutzung eines Spacers Ja / Nein	Relevante begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen Ja / Nein	Region Europa / Rest der Welt
Mortalität									
Todesfälle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität									
Asthma- Exazerbationen	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Asthmasymptome und -kontrolle	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Einsatz von Notfallmedikation	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Krankenhaus- aufenthalte	•	•	•	•	•	•	•	•	○
EQ-5D-3L VAS	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Ergänzende Darstellung zur Lungenfunktion	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lebensqualität									
ACQ-5	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Sicherheit									
UE	•	•	•	•	•	•	•	•	○
UE nach SOC und PT	•	•	•	•	•	•	•	•	○

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-91 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.

Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TRIGGER: BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium Respimat®

Endpunkt Studie	Alter < 65, ≥ 65 Jahre	Geschlecht männlich/ weiblich	BMI (kg/m ²) < 25, ≥25– 30), ≥ 30	Raucher- status Ex-Raucher, Nichtraucher	Asthma- Exazerbatio- nen im Vorjahr 1, > 1	Grad der Reversi- bilität beim Screening delta FEV ₁ : > 200 - ≤ 400, > 400 mL	Benutzung eines Spacers Ja / Nein	Relevante begleitende kardiovas- kuläre Erkrankun- gen Ja / Nein	Region Europa / Rest der Welt
Mortalität									
Todesfälle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität									
<i>Asthma-Exazerbationen</i>									
Rate der schweren Asthma- Exazerbationen über 52 Wochen	0,834	0,846	0,338	0,015	0,783	0,806	0,791	0,775	0,782
Zeit bis zur ersten schweren Asthma- Exazerbation	0,696	0,382	0,869	0,071	0,788	0,720	0,662	0,866	0,951
Rate der mittelschweren Asthma- Exazerbationen über 52 Wochen	0,599	0,649	0,690	0,855	0,207	0,742	0,117	0,166	0,020

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

Endpunkt Studie	Alter < 65, ≥ 65 Jahre	Geschlecht männlich/ weiblich	BMI (kg/m ²) < 25, ≥25– 30), ≥ 30	Raucher- status Ex-Raucher, Nichtraucher	Asthma- Exazerbatio- nen im Vorjahr 1, > 1	Grad der Reversi- bilität beim Screening delta FEV ₁ : > 200 - ≤ 400, > 400 mL	Benutzung eines Spacers Ja / Nein	Relevante begleitende kardiovas- kuläre Erkrankun- gen Ja / Nein	Region Europa / Rest der Welt
Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation	0,391	0,231	0,731	0,366	0,500	0,042	0,587	0,943	<0,001
<i>Asthmasymptome und -kontrolle</i>									
Veränderung im durchschnittlichen Asthmasymptom- Score	0,695	0,317	0,746	0,017	0,059	0,660	0,967	0,807	0,459
Veränderung im Anteil an Asthma- symptom-freien Tagen	0,704	0,480	0,334	0,749	0,052	0,063	0,301	0,177	0,751
Veränderung im Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle	0,514	0,500	0,311	0,608	0,081	0,082	0,182	0,201	0,616
<i>Einsatz von Notfallmedikation</i>									
Veränderung im durchschnittlichen Einsatz (Inhalatio- nen/Tag)	0,838	0,213	0,821	0,057	0,141	0,983	0,523	0,313	0,885
Veränderung im Anteil an Tagen ohne Einsatz	0,236	0,300	0,637	0,318	0,092	0,285	0,845	0,610	0,568

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

Endpunkt Studie	Alter < 65, ≥ 65 Jahre	Geschlecht männlich/ weiblich	BMI (kg/m ²) < 25, ≥25– 30), ≥ 30	Raucher- status Ex-Raucher, Nichtraucher	Asthma- Exazerbatio- nen im Vorjahr 1, > 1	Grad der Reversi- bilität beim Screening delta FEV ₁ : > 200 - ≤ 400, > 400 mL	Benutzung eines Spacers Ja / Nein	Relevante begleitende kardiovas- kuläre Erkrankun- gen Ja / Nein	Region Europa / Rest der Welt
<i>Krankenhausaufenthalte</i>									
Anzahl Krankenhausaufenthalte	0,775	0,842	0,794	1,000	0,482	0,272	0,146	0,567	0,310
Tage im Krankenhaus	0,629	0,759	0,877	n.b.	0,682	0,384	0,351	0,445	0,607
Anzahl der Besuche der Notaufnahme	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Anzahl der nicht vorher vereinbarten Arztbesuche	0,937	0,476	0,562	0,138	0,841	0,857	0,555	0,755	0,657
Anzahl Behandlungstage mit systemischen CS	0,913	0,881	0,509	0,302	0,839	0,507	0,844	0,718	0,931
Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden	0,700	0,935	0,446	0,322	0,403	0,019	0,960	0,147	0,794
<i>EQ-5D-VAS</i>									
Veränderung im EQ-5D-VAS	0,271	0,918	0,548	0,078	0,300	0,649	0,723	0,747	0,936
Lebensqualität									
Veränderung des ACQ-5-Scores	0,500	0,089	0,846	0,830	0,288	0,172	0,348	0,928	0,139

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

Endpunkt Studie	Alter < 65, ≥ 65 Jahre	Geschlecht männlich/ weiblich	BMI (kg/m ²) < 25, ≥25– 30), ≥ 30	Raucher- status Ex-Raucher, Nichtraucher	Asthma- Exazerbatio- nen im Vorjahr 1, > 1	Grad der Reversi- bilität beim Screening delta FEV ₁ : > 200 - ≤ 400, > 400 mL	Benutzung eines Spacers Ja / Nein	Relevante begleitende kardiovas- kuläre Erkrankun- gen Ja / Nein	Region Europa / Rest der Welt
ACQ-5 Response Woche 26	0,013	0,777	0,437	0,534	0,209	0,350	0,434	0,788	0,036
ACQ-5 Response Woche 52	0,200	0,644	0,060	0,686	0,718	0,267	0,858	0,404	0,360
Sicherheit									
UE	0,746	0,334	0,476	0,479	0,259	0,173	0,347	0,059	0,073
SUE	0,784	0,294	0,945	0,688	0,951	0,568	0,051	0,591	0,153
Schwere UE	0,615	0,676	0,964	0,284	0,867	0,565	0,638	0,816	0,876
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
n.b.: nicht berechnet; n.d.: nicht dargestellt									

Insgesamt traten bei 189 Analysen 8 statistisch signifikante Interaktionsterme auf.

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 Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm – RCT

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Region

Behandlung	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	OR [95%-KI], p-Wert	adjustierte Rate Ratio [95%-KI]	RD [95%-KI], p-Wert	P-Wert
TRIGGER							
Subgruppe: Europa							
BDP/FF/G	319	507	1,654 [1,398; 1,956]	n.v.	1,364 [1,009; 1,845]	n.v.	0,044
BDP/FF +Tiotropium	160	180	1,213 [0,944; 1,558]				
Subgruppe: Rest der Welt							
BDP/FF/G	252	315	1,268 [1,054; 1,526]	n.v.	0,788 [0,576; 1,080]	n.v.	0,138
BDP/FF +Tiotropium	127	192	1,609 [1,249; 2,073]				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n.v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium Respimat®							

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Grad der Reversibilität beim Screening

Behandlung	N	n (%)	zensierte Patienten n (%)	Zeit bis zum 1. Ereignis in Wochen (Median) [95%-KI]	Unterschied Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Subgruppe: delta FEV₁ > 200 ≤ 400 mL						
BDP/FF/G	299	145 (48,5)	154 (51,5)	n.b. [30,86; n.b.]	n.b.	0,717 [0,548; 0,939], 0,016
BDP/FF +Tiotropium	147	85 (57,8)	62 (42,2)	30,00 [12,86; 49,86]		
Subgruppe: delta FEV₁ > 400 mL						
BDP/FF/G	271	138 (50,9)	133 (49,1)	47,71 [27,71; n.b.]	n.b.	1,115 [0,830; 1,498], 0,472
BDP/FF +Tiotropium	140	65 (46,4)	75 (53,6)	n.b. [34,86; n.b.]		
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anteil Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; Tio: Tiotropium Respimat®						

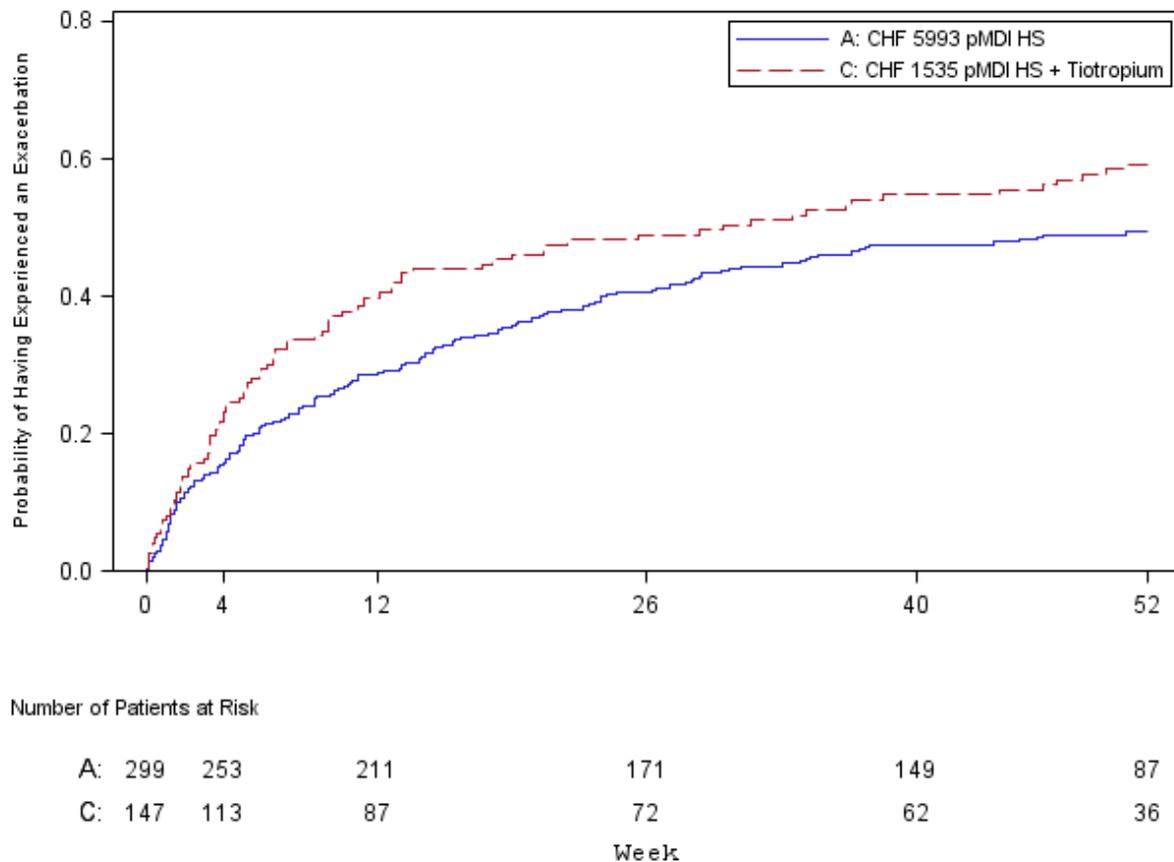


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Grad der Reversibilität beim Screening $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL

CHF 5993 pMDI HS entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF/G

CHF 1535 pMDI HS + Tiotropium entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium

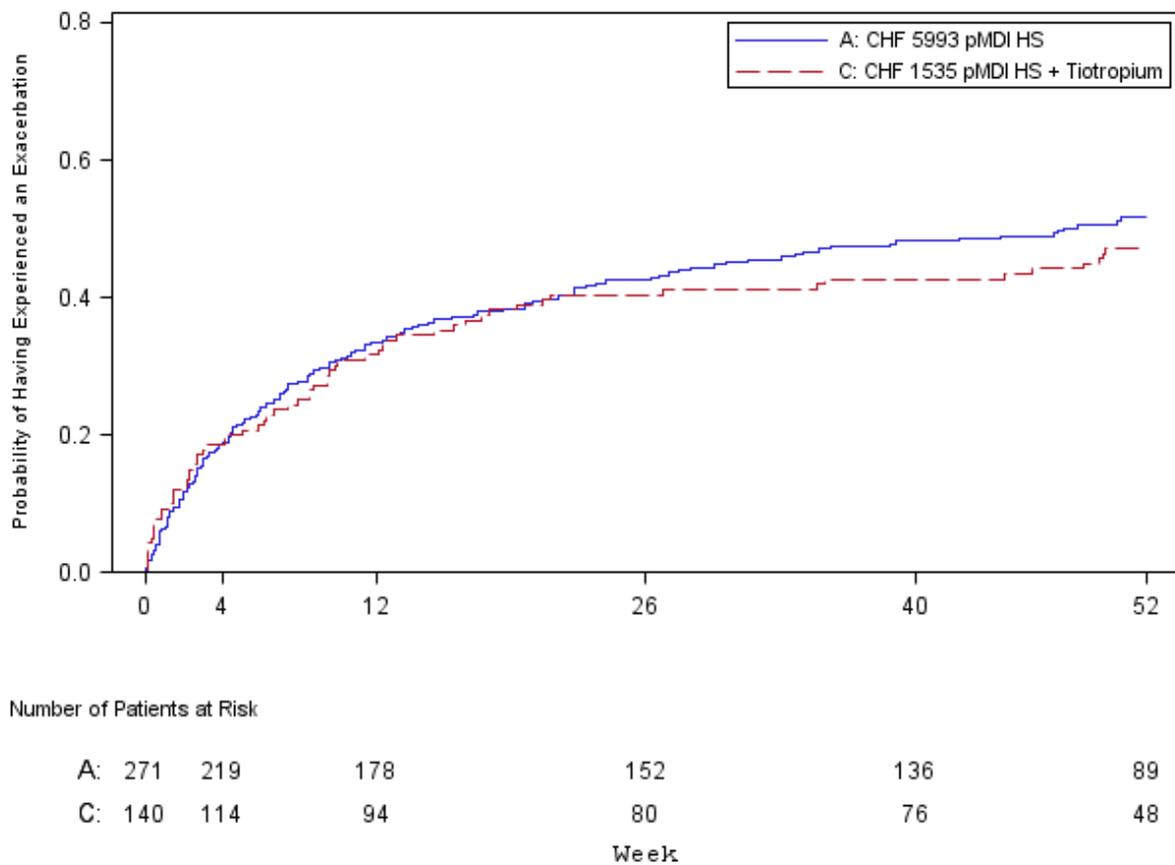


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Grad der Reversibilität beim Screening $\Delta FEV_1 > 400$ mL

CHF 5993 pMDI HS entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF/G

CHF 1535 pMDI HS + Tiotropium entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Region

Behandlung	N	n (%)	zensierte Patienten n (%)	Zeit bis zum 1. Ereignis in Wochen (Median) [95%-KI]	Unterschied Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Subgruppe: Europa						
BDP/FF/G	319	165 (51,7)	154 (51,5)	46,57 [30,29; n.b.]	n.b.	1,225 [0,926; 1,621],

Behandlung	N	n (%)	zensierte Patienten n (%)	Zeit bis zum 1. Ereignis in Wochen (Median) [95%-KI]	Unterschied Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
BDP/FF +Tiotropium	160	70 (43,8)	62 (42,2)	n.b. [44,57; n.b.]		0,155
Subgruppe: Rest der Welt						
BDP/FF/G	252	118 (46,8)	133 (49,1)	n.b. [28,71; n.b.]	n.b.	0,619 [0,465; 0,824], <0,001
BDP/FF +Tiotropium	127	80 (60,3)	75 (53,6)	17,43 [9,86; 46,00]		
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anteil Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; Tio: Tiotropium RespiMat®						

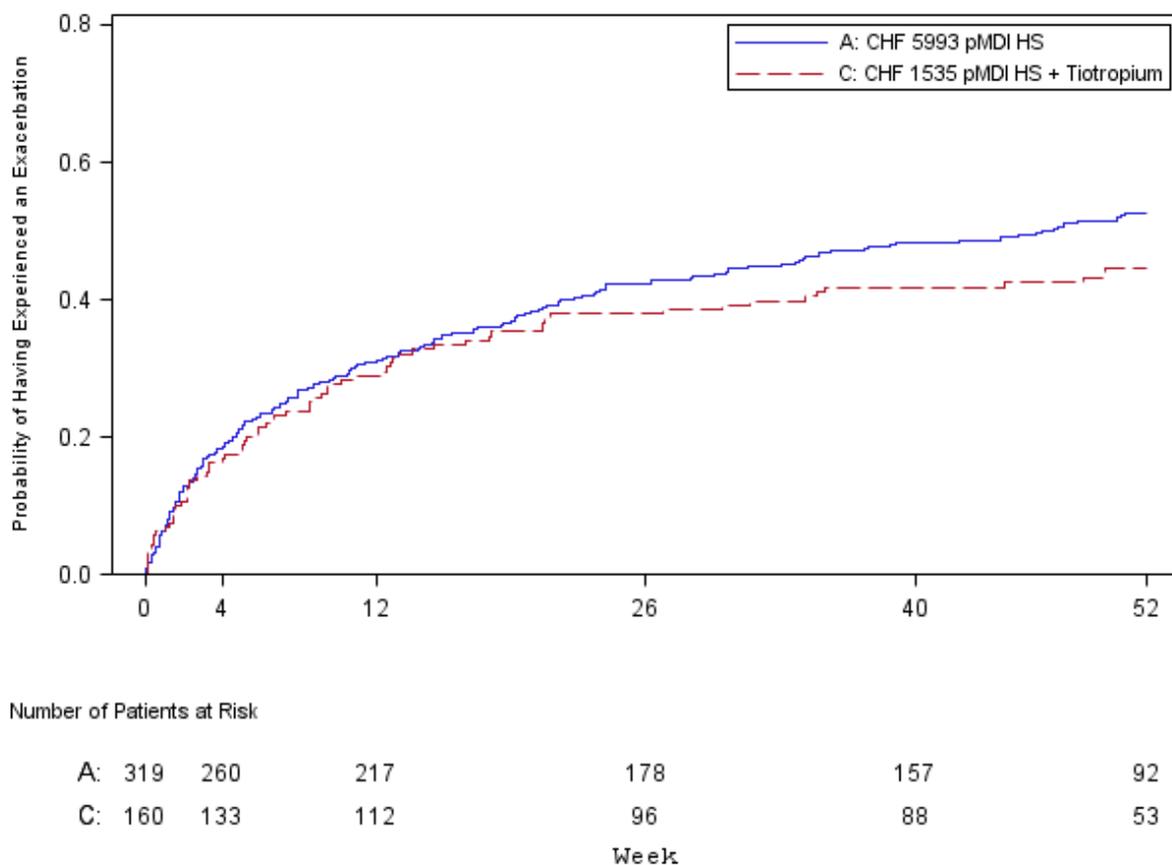


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Europa

CHF 5993 pMDI HS entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF/G

CHF 1553 pMDI HS + Tiotropium entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium

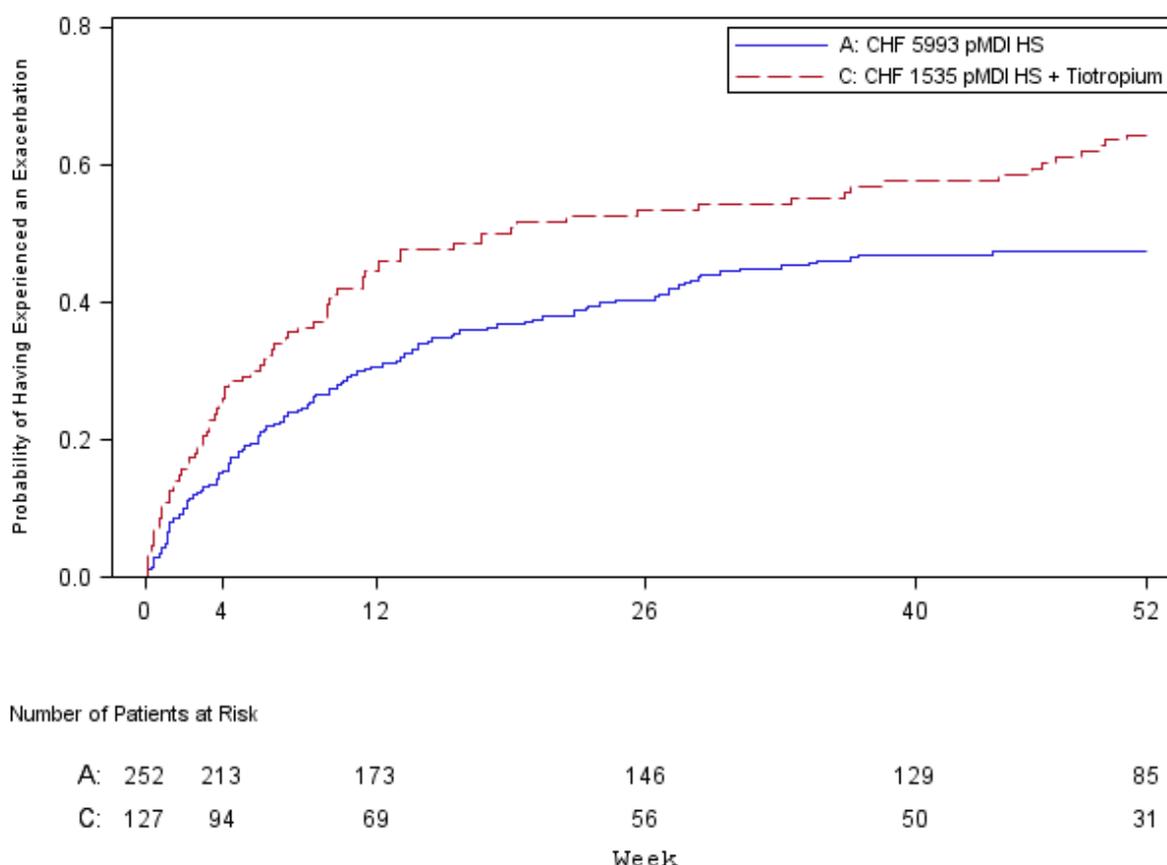


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“, Subgruppe Region: Rest der Welt

CHF 5993 pMDI HS entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF/G

CHF 1553 pMDI HS + Tiotropium entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Asthmasymptom-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Raucherstatus

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%KI]	adjustierte Mittelwert-Differenz [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Subgruppe: Nichtraucher						
Baseline (2-wöchige Run-in-Phase vor Start Studienmedikation)						
BDP/FF/G	488	488	0,806 (0,516)	-	-	-

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

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%KI]	adjustierte Mittelwert-Differenz [95%-KI], p-Wert
		(100)				
BDP/FF + Tiotropium	245	245 (100)	0,825 (0,504)	-	-	
Woche 1–26						
BDP/FF/G	488	488 (100)	0,615 (0,498)	-0,191 (0,341)	-0,196 [-0,224; -0,168]	-0,009 [-0,057; 0,040], 0,720
BDP/FF + Tiotropium	245	245 (100)	0,639 (0,487)	-0,186 (0,334)	-0,187; [-0,227; -0,148]	
Woche 1–52						
BDP/FF/G	488	488 (100)	0,590 (0,501)	-0,216 (0,369)	-0,222 [-0,252; -0,192]	-0,018 [-0,070; 0,035], 0,505
BDP/FF + Tiotropium	245	245 (100)	0,624 (0,495)	-0,202 (0,364)	-0,204 [-0,247; -0,161]	
Subgruppe: Ex-Raucher						
Baseline (2-wöchige Run-in-Phase vor Start Studienmedikation)						
BDP/FF/G	83	83 (100)	0,853 (0,528)	-	-	-
BDP/FF + Tiotropium	42	42 (100)	0,903 (0,506)	-	-	
Woche 1-26						
BDP/FF/G	83	83 (100)	0,730 (0,495)	-0,123 (0,380)	-0,121 [-0,190; -0,052]	0,114 [-0,005; 0,234] 0,060
BDP/FF + Tiotropium	42	42 (100)	0,649 (0,474)	-0,255 (0,371)	-0,235 [-0,332; -0,138]	
Woche 1-52						
BDP/FF/G	83	83 (100)	0,726 (0,499)	-0,127 (0,412)	-0,125 [-0,200; -0,050]	0,100 [-0,030; 0,229] 0,130
BDP/FF + Tiotropium	42	42 (100)	0,658 (0,477)	-0,245 (0,382)	-0,225	

Behandlung/ Analyse- zeitpunkt	N	n (%)	MW (SD)	Verände- rung zur Baseline MW (SD)	adjustierter MW [95%KI]	adjustierte Mittelwert-Differenz [95%-KI], p-Wert
					[-0,330; -0,119]	
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.v.: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium RespiMat®; V: Visit						

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Grad der Reversibilität beim Screening

Behandlung	N	n (%)	Durchschnittliche Behandlungsdauer in Tagen (SD)	OR [95%- KI], p- Wert	adjustierte Mittelwerts- differenz [95%-KI]	RD [95%- KI], p- Wert	p- Wert
TRIGGER							
Subgruppe: delta FEV₁ > 200 ≤ 400 mL							
BDP/FF/G	299	69	8,500 (6,736)	n.v.	2,539 [0,586; 4,493]	n.v.	0,011
BDP/FF +Tiotropium	147	31	6,071 (3,945)				
Subgruppe: delta FEV₁ > 400 mL							
BDP/FF/G	271	50	6,483 (2,807)	n.v.	-0,859 [2,850; 1,131]	n.v.	0,394
BDP/FF +Tiotropium	140	20	7,633 (3,554)				
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n (%): Anzahl Patienten mit Ereignis; n.v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; Tio: Tiotropium RespiMat®							

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „ACQ-5 Response in Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Alter

Behandlung	N	Responder	Non- responder	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Woche 26						
Subgruppe: < 65 Jahre						
BDP/FF/G	473	297	176	0,861 [0,619; 1,197], 0,374	0,981 [0,919; 1,048], 0,570	-0,028 [-0,101; 0,045], 0,453
BDP/FF +Tiotropium	246	159	87			

Behandlung	N	Responder	Non-responder	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
Subgruppe: ≥ 65 Jahre						
BDP/FF/G	98	70	28	2,518 [1,180; 5,374], 0,017	1,435 [1,025; 2,008], 0,036	0,210 [0,035; 0,386], 0,019
BDP/FF +Tiotropium	41	20	21			
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N= Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Tio: Tiotropium Respimat®						

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „ACQ-5 Response in Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse: Region

Behandlung	N	Responder	Non-responder	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
TRIGGER						
Woche 26						
Subgruppe: Europa						
BDP/FF/G	319	196	123	0,754 [0,501; 1,136], 0,177	0,977 [0,915; 1,043], 0,479	-0,048 [-0,139; 0,043], 0,299
BDP/FF +Tiotropium	160	106	54			
Subgruppe: Rest der Welt						
BDP/FF/G	252	171	81	1,482 [0,948; 2,316], 0,085	1,131 [0,955; 1,341], 0,154	0,104 [0,000; 0,207], 0,049
BDP/FF +Tiotropium	127	73	54			
BDP: Beclometason; FF: Formoterol; G: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N= Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Tio: Tiotropium Respimat®						

Die Subgruppenanalysen ergaben statistisch signifikante Nachteile der Behandlung mit BDP/FF/G gegenüber der Vergleichsbehandlung mit BDP/FF + Tiotropium in der Subgruppe Region: Europa für den Endpunkt „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ und in der Subgruppe Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL für den Endpunkt „Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ gab es statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit BGP/FF/G gegenüber der Behandlung mit BDP/FF + Tiotropium in den Subgruppen Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL und Region: Rest der Welt. Ebenso ergaben sich statistisch signifikante Vorteile für

BDP/FF/G in den Subgruppen Alter: ≥ 65 Jahre und Region: Rest der Welt im Endpunkt „ACQ-5 Response in Woche 26“.

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 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikationen	Studienberichte	Studienregistereinträge
TRIGGER	[3, 53]	[52]	[50, 51] ¹
¹ Durch die erhöhten Zugriffszahlen auf die WHO-Website aufgrund der Covid-19-Pandemie konnte der Registereintrag auf der WHO INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM nicht abgerufen werden.			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche 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.

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 4-100: 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 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-102: 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-A. 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-A.

Tabelle 4-103: 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.

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 4-104: 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.

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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 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.

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 Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-105: 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.

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 4-106: 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 4-107: 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-A. 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-A.

Tabelle 4-108: 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.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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.

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 Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-109: 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 4-110: 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.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 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.

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 Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G) zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, wird gemäß den Anforderungen des G-BA die pivotale, dreiarmlige Studie TRIGGER herangezogen.

TRIGGER untersucht die Patienten des oben genannten Anwendungsgebiets, die mit hochdosierten ICS + LABA nicht ausreichend therapiert sind und ein unkontrolliertes Asthma aufweisen. Für die Untersuchung der Patienten, deren Asthma mit mitteldosierten ICS + LABA nicht kontrolliert werden kann, liegt die pivotale Studie TRIMARAN vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von mitteldosiertem BDP/FF/G belegt. TRIMARAN ist nach Einschätzung des G-BA für die Fragestellung der Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegen die vom G-BA bestimmte zVT untersucht (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) [1].

Die Studien TRIGGER und TRIMARAN waren gemäß den Anforderungen der EMA-Richtlinie für Kombinationsarzneimittel mit fixer Dosis als pivotales Studienprogramm darauf ausgerichtet, den medizinischen Nutzen der fixen Dreifachkombination aus ICS / LABA / LAMA gegenüber der in der Versorgung der Asthmapatienten ab Therapiestufe 4 [15, 16] am häufigsten eingesetzten Zweifachkombination ICS + LABA zu untersuchen, um eine verlässliche Aussage über die Erfolgsaussichten der Therapie für diesen bedeutenden Teil der Asthmapatienten treffen zu können [2]. Dabei ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studien TRIGGER und TRIMARAN keine Dossierpflicht für die Kombination BDP/FF/G in der Indikation Asthma bestand, da diese Kombination bereits für das Indikationsgebiet COPD verfügbar und erstattungsfähig war, aber nicht der frühen Nutzenbewertung unterlag. Die Einzelwirkstoffe waren schon vor 2011 in der Indikation COPD zugelassen und stellen somit bekannte Wirkstoffe im Sinne des Kap. 5 § 1 Abs. 2a VerfO dar. Dies änderte sich erst mit der Änderung von § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 2. Spiegelstrich der VerfO des G-BA vom 20. Februar 2020, die nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 8. August 2020 in Kraft getreten ist. Danach gelten auch fixe Kombinationen von Wirkstoffen, die Unterlagenschutz genießen, als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, sofern die Kombination aus bekannten Wirkstoffen besteht, wenn die Anwendungsgebiete dieser Kombination mit den Anwendungsgebieten der einzelnen Wirkstoffe jeweils ganz oder teilweise nicht identisch sind. Entsprechend wurden die genannten Studien, die von Anfang 2016 bis Mai 2018 durchgeführt wurden, so geplant, dass der medizinische Nutzen mit größtmöglicher Sicherheit abgeleitet werden kann und nicht unter expliziter Berücksichtigung spezifischer Kriterien der

frühen Nutzenbewertung, die in diesem Fall eine flexible Dosisanpassung in der Vergleichsgruppe fordert.

Als randomisierte kontrollierte Studie (RCT) entspricht TRIGGER der Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV. Die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Daten sind hinsichtlich der zugrundeliegenden Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zVT und der gewählten Endpunkte für die zu bewertende Indikation formal geeignet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die in der Studie erhobenen Daten sind zudem repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Somit erlaubt die im Dossier dargestellte Datenlage eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von BDP/FF/G gegenüber der vom G-BA definierten zVT auf Basis der Studie TRIGGER.

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte aller vier Kategorien, d. h. Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit, erhoben. Mit einer Studiendauer von insgesamt 55 Wochen, und davon 52 Wochen Behandlungszeit mit der Studienmedikation, ist die Untersuchungszeit der Studie TRIGGER ausreichend für eine Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G.

Insgesamt wurden in die Studie 1437 Patienten randomisiert, die alle dem zu bewertenden Anwendungsgebiet (unkontrolliertes Asthma unter Therapie mit hochdosiertem ICS + LABA bei mindestens einer Asthma-Exazerbation im Vorjahr) entsprachen. 571 Patienten wurden mit der für das Dossier relevanten Intervention BDP/FF/G behandelt und 287 Patienten erhielten die Kontrollbehandlung BDP/FF + Tiotropium, welche der im Beratungsgespräch am 9. September 2020 festgelegten zVT entspricht [1]. Weitere 571 Patienten erhielten die Kontrollbehandlung BDP/FF, die für die Fragestellung der Nutzenbewertung zwar keine Relevanz hat, allerdings die Wirksamkeit und Sicherheit von Trimbrow® im Sinne der Zulassung untersucht (siehe Abschnitt 4.4.2).

Die Studie TRIGGER weist als RCT, die nach hohen wissenschaftlichen Standards durchgeführt wurde, ein niedriges Verzerrungspotential auf. Da die Intervention BDP/FF/G in nur einem Inhalator, die Kontrollbehandlung BDP/FF + Tiotropium, welche der vom G-BA festgelegten zVT entspricht, jedoch in zwei verschiedenen Inhalatoren verabreicht werden muss, waren die Studienteilnehmer in diesem Kontrollarm und somit bezüglich dieses Vergleichs nicht verblindet (im Gegensatz zu dem Vergleich BDP/FF/G vs. BDP/FF: die Patienten und Ärzte dieser beiden Studienarme waren verblindet). Daher muss bei den ausschließlich von Patienten berichteten Endpunkten bezüglich des Vergleichs BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium von einer möglichen Verzerrung ausgegangen werden. Dabei ist davon auszugehen, dass diese Verzerrung zugunsten der Behandlung mit BDP/FF + Tiotropium ausfiel, da den Patienten in diesem Behandlungsarm bewusst war, dass sie eine im Vergleich zu Ihrer Vorbehandlung höhere Therapiestufe erhielten. Im Gegensatz dazu wurden alle anderen in diesem Dossier dargestellten Endpunkte ausschließlich anhand objektiver Parameter erhoben, weshalb sie trotz der fehlenden Verblindung ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen. Insgesamt handelt es sich bei allen herangezogenen Endpunkten um patientenrelevante, valide Endpunkte, die für die formale Ableitung eines Zusatznutzens generell geeignet sind.

Insgesamt weist die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie TRIGGER somit eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die vom G-BA festgelegte zVT wird mit dem Kontrollarm BDP/FF + Tiotropium korrekt umgesetzt und es werden patientenrelevante Endpunkte aller Kategorien, d. h. Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, berichtet. Daher ist die Studie TRIGGER für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von BDP/FF/G geeignet. Aufgrund der fehlenden Verblindung des einen Kontrollarms kann die Aussagekraft der patientenberichteten Endpunkte zwar potenziell eingeschränkt sein, insgesamt handelt es sich aber um eine Studie mit hoher Evidenzstufe.

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 Zusatznutzen von BDP/FF/G für erwachsene Patienten, deren Asthma mit einer Therapie von mittel- bis hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und die im Vorjahr mindestens eine Asthma-Exazerbation erlitten, bewertet.

Patienten, die mit mitteldosiertem ICS + LABA nicht ausreichend therapiert sind:
TRIMARAN

Für Patienten, die mit mitteldosiertem ICS + LABA nicht ausreichend therapiert sind, wurde der medizinische Nutzen mit der Studie TRIMARAN belegt. Die pivotale Studie TRIMARAN war als Zulassungsstudie geplant, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Dreifachkombination gemäß den Anforderungen der EMA-Richtlinie für Kombinationsarzneimittel mit fixer Dosis für mitteldosiertes BDP/FF/G gegenüber der bereits zugelassenen fixen Zweifachkombination mitteldosiertes BDP/FF (Foster® 100/6) zeigen sollte [2]. Da es sich hierbei nicht um eine Therapieeskalation im Sinne der vom G-BA festgesetzten zVT handelt, wurde diese Studie nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen, obwohl die Studie TRIMARAN die Wirksamkeit und Sicherheit von BDP/FF/G anhand patientenrelevanter Endpunkte aller Endpunktkategorien eindeutig belegt. Hierbei ist zu beachten, dass die Arzneimittelkombination BDP/FF/G zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie nicht der Nutzenbewertung unterlag und sich dies erst mit Inkrafttreten der Änderung von § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 2. Spiegelstrich der Verfo des G-BA vom 20. Februar 2020 am 8. August 2020 änderte (s. Abschnitt 4.4.1).

Patienten, die mit hochdosiertem ICS + LABA nicht ausreichend therapiert sind:
TRIGGER

Die Bewertung des Zusatznutzens der hochdosierten Formulierung von BDP/FF/G erfolgt auf der Basis der Daten der pivotalen, drei-armigen Studie TRIGGER (siehe Abschnitt 4.4.1). TRIGGER war – ebenso wie TRIMARAN – grundsätzlich als Zulassungsstudie geplant, welche die Wirksamkeit und Sicherheit gemäß den Anforderungen der EMA-Richtlinie für Kombinationsarzneimittel mit fixer Dosis der fixen Dreifachkombination hochdosiertes BDP/FF/G gegenüber der bereits zugelassenen fixen Zweifachkombination hochdosiertes BDP/FF (Foster® 200/6) zeigen sollte [2]. Die Arzneimittelkombination BDP/FF/G unterlag zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie nicht der Nutzenbewertung (s. oben bzw. Abschnitt 4.4.1). Ergänzend zur Kontrollbehandlung BDP/FF wurde in der Studie TRIGGER mittels eines zweiten Kontrollarms die vom G-BA festgelegte zVT hochdosiertes ICS + LABA + LAMA in Form von BDP/FF + Tiotropium untersucht. Dieser für die Nutzenbewertung relevante Vergleich BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium hatte allerdings vorrangig explorativen Charakter. Entsprechend erfolgte die randomisierte Aufteilung der Patienten auf die drei Studienarme im Verhältnis 2 : 2 : 1, wobei der Kontrollarm BDP/FF + Tiotropium die geringste Patientenzahl erhielt.

Aussagen zum Zusatznutzen von BDP/FF/G (mittel- und hochdosiert)

Die pivotalen Zulassungsstudien TRIGGER und TRIMARAN wurden parallel durchgeführt und untersuchten insgesamt 2592 Patienten.

Der nachfolgende Abschnitt fasst die wesentlichen Ergebnisse zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens von hochdosiertem BDP/FF/G vs. hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium zusammen (TRIGGER). Für mitteldosiertes BDP/FF/G liegen mit der Studie TRIMARAN formal gesehen keine für die frühe Nutzenbewertung geeigneten Daten im Vergleich zur zVT vor.

Mortalität

In der Studie TRIGGER trat lediglich ein Todesfall in der Gruppe der mit hochdosiertem BDP/FF/G behandelten Patienten auf, in den anderen Behandlungsgruppen gab es keine Todesfälle. Der Todesfall stand nach Einschätzung des Prüfarztes nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen erfolgt die Darstellung der Anzahl der Todesfälle lediglich deskriptiv und wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassend findet sich in der Endpunktkategorie Mortalität weder ein Vorteil noch ein erhöhtes Schadenspotential von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität wurden patientenrelevante Endpunkte bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen, der Asthmasymptome und -kontrolle, des Einsatzes von Notfallmedikation sowie von durch Asthma begründete Krankenhausaufenthalte ausgewertet.

Asthma-Exazerbationen

In dieser Kategorie wurden die Raten an schweren sowie mittelschweren Asthma-Exazerbationen und die Zeiten bis zu deren jeweilig erstmaligem Auftreten in den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium miteinander verglichen (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Zusätzlich wurden in einer Sensitivitätsanalyse die erhobenen Daten aus den Studien TRIMARAN und TRIGGER bezüglich schwerer und mittelschwerer Asthma-Exazerbationen gepoolt und ebenfalls bezüglich Raten und Zeit bis zum ersten Auftreten verglichen. Bei allen genannten patientenrelevanten Endpunkten sind die Ergebnisse ähnlich und es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium vor.

Asthmasymptome und -kontrolle

Der Vergleich der Asthmasymptome und -kontrolle zwischen den Gruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte durchschnittlicher Asthmasymptom-Score, prozentualer Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen und prozentualer Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Dabei wurde jeweils die Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum der Studie analysiert. In keinem der genannten Endpunkte traten statistisch signifikante Unterschiede auf. Bei der Veränderung des prozentualen Anteils an Asthmasymptom-freien Tagen über 52 Wochen ergab sich ein numerischer Vorteil für die zu bewertende Behandlung mit hochdosiertem BDP/FF/G (adjustierte Mittelwertdifferenz 3,843 [95%-KI: -0,090; 7,777], p-Wert: 0,055).

Notfallmedikation

In diesem Vergleich der Behandlungen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium wurden die patientenrelevanten Endpunkte durchschnittlicher Einsatz der Notfallmedikation Salbutamol und prozentualer Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation, jeweils als Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum der Studie, analysiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Krankenhausaufenthalte

Der Vergleich der Behandlungen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium wurde in dieser Kategorie in den patientenrelevanten Endpunkten Krankenhausaufenthalte, Tage im Krankenhaus, Besuche der Notaufnahme, nicht vorher vereinbarte Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge und Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Dabei wurde jeweils die Anzahl der durch Asthma ausgelösten Ereignisse analysiert. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Dauer von durch Asthma ausgelösten Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden ausgewertet. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

EQ-5D-3L-VAS

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie TRIGGER wurden die Symptome der Patienten mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D-3L abgefragt. Zusätzlich diente die visuelle Analogskala VAS zur Quantifizierung des Gesundheitsstatus der Patienten. Die Auswertung der Veränderung des VAS in Woche 52 der Behandlung im Vergleich zu Baseline ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium (Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Zusammenfassend finden sich in der Endpunktkategorie Morbidität keine Beweise für einen Zusatznutzen von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

ACQ-5

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie TRIGGER mit dem Fragebogen ACQ-7 abgefragt, welcher für das vorliegende Dossier als ACQ-5 als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung neu ausgewertet wurde. Weder die Analyse der Veränderung des ACQ-5-Scores in Woche 52 im Vergleich zur Baseline noch des Anteils der ACQ-5 Responder (Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte im Vergleich zur Baseline) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium (Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Entsprechend finden sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Beweise für einen Zusatznutzen von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie unerwünschte Ereignisse (UE) wurden die Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE (SUE), der schweren UE sowie der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium verglichen (Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Zusätzlich wurde die Zahl der häufigsten UE, SUE sowie schweren UE nach Systemorganklassen (SOC) und *Preferred terms* (PT) des MedDRA verglichen (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1.5 ff.). Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Bei den spezifischen UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (adjustierte Rate Ratio: 0,761, [95%-KI: 0,578; 1,002], p-Wert: 0,052) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (adjustierte Rate Ratio: 0,508, [95%-KI: 0,255; 1,013], p-Wert: 0,054) zeigten sich numerische Vorteile für das zu bewertende Arzneimittel BDP/FF/G.

Insgesamt zeigte sich bei den unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein erhöhtes Schadenspotential für hochdosiertes BDP/FF/G gegenüber der Vergleichsbehandlung.

Subgruppenanalysen

Bei den Subgruppenanalysen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte traten bei 189 Testungen insgesamt 8 statistisch signifikante Interaktionsterme auf (Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Geht man davon aus, dass bei vollständig unabhängigen Testungen zum Signifikanzniveau $p < 0,05$ die Auftretenswahrscheinlichkeit falsch-positiver Tests 5 % beträgt, liegt die Anzahl der positiven Interaktionsterme im Bereich der Menge dieser zu erwartenden falsch-positiven Tests. Entsprechend sollten die Ergebnisse nicht konfirmatorisch, sondern lediglich deskriptiv interpretiert werden.

Ebenso ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass die signifikanten Interaktionsterme nicht gehäuft in einer Subgruppe über verschiedene Endpunkte auftraten. Auch dies spricht für ein eher zufälliges Auftreten von Signifikanzen. Die Aussagekraft der Subgruppenresultate wird darüber hinaus grundsätzlich dadurch abgeschwächt, dass die Tests post-hoc durchgeführt wurden und die Studie TRIGGER nicht darauf gepowert war, Unterschiede zwischen den Studienmedikationen, die in Subgruppen auftreten, aufzudecken.

Die Vergleiche zwischen hochdosiertem BDP/FF/G und hochdosiertem BDP/FF (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) ergaben signifikante Vorteile für hochdosiertes BDP/FF/G in den Subgruppen „Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL“ und „Region: Rest der Welt“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ und für die „Subgruppen Alter: ≥ 65 Jahre“ und „Region: Rest der Welt“ im Endpunkt „ACQ-5 Response in Woche 26“.

Nachteile traten in der Subgruppe „Region: Europa“ für den Endpunkt „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ sowie in der Subgruppe „Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL“ für den Endpunkt „Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ auf.

Aus oben genannten Gründen werden keine Anhaltspunkte dafür gesehen, dass der Zusatznutzen anhand einer dieser Subgruppen statt der Gesamtstudienpopulation abgeleitet werden müsste.

Fazit der Beschreibung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich formal für die Nutzenbewertung von hochdosiertem BDP/FF/G: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Die Studie TRIGGER untersucht explorativ den vom G-BA geforderten Vergleich der hochdosierten Fixkombination BDP/FF/G mit hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium, für diesen Vergleich war die Studie jedoch nicht gepowert. Aufgrund der zum Zeitpunkt der Studiengestaltung und -durchführung geltenden Rechtslage wurde das Studiendesign auf die für die Zulassung relevantere Fragestellung ausgerichtet. Für die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von mitteldosiertem BDP/FF/G liegt eine Studie (TRIMARAN) vor, die den medizinischen Nutzen von Trimbow® eindeutig belegt, jedoch im Vergleichsarm nicht die vom G-BA festgelegte zVT erfüllt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Allerdings sind einerseits die Wirksamkeit und Sicherheit von mittel- und hochdosiertem BDP/FF/G eindeutig belegt und andererseits liegen Vorteile der Dreifachkombination im Vergleich zur freien Kombination (bzw. BDP/FF + Tiotropium) vor, die über die Betrachtung der Nutzenbewertung hinausgehen und sich weniger im Setting einer klinischen Studie nachweisen lassen, sondern vorwiegend im Therapiealltag der betroffenen Patienten. Beide Aspekte werden im Folgenden kurz dargelegt.

Vergleich von BDP/FF/G vs. BDP/FF

Wie am Anfang des Abschnitts 4.4.2 erläutert, waren sowohl die zur Nutzenbewertung herangezogene Studie TRIGGER sowie die weitere pivotale Zulassungsstudie TRIMARAN darauf ausgelegt, den medizinischen Nutzen, Wirksamkeit und Sicherheit, der fixen Wirkstoffkombination BDP/FF/G gegenüber der fixen Wirkstoffkombination BDP/FF zu demonstrieren. In der Studie TRIGGER wurde dabei BDP jeweils in hoher Dosis, in der Studie TRIMARAN jeweils in mittlerer Dosis eingesetzt.

Durch diese beiden, parallel durchgeführten, randomisierten und kontrollierten Studien können Aussagen mit hohem Evidenzgrad bezüglich der Verbesserung der Versorgung von Asthmapatienten, die mit einer Zweifachkombination aus ICS + LABA behandelt werden und deren Asthma unter dieser Behandlung nicht ausreichend kontrolliert ist, getroffen werden.

Lungenfunktion

So wurden in beiden Studien Vorteile mit der Dreifachkombination BDP/FF/G gegenüber der Vergleichsmedikation BDP/FF bezüglich der Verbesserung der Lungenfunktion erzielt. Die erreichten Verbesserungen der Lungenfunktion in den Parametern Prä-Bronchodilatator FEV_1 ,

höchster FEV₁-Wert in den ersten drei Stunden nach Medikationseinnahme bei der Visite und morgendlicher PEF (expiratorischer Spitzenfluss, gemessen mit einem *Peakflowmeter* morgens vor der ersten Einnahme der Studienmedikation) nach 26 Wochen waren sowohl für den Vergleich der Kombinationen mit hochdosiertem als auch mit mitteldosiertem BDP mit der Dreifachkombination BDP/FF/G signifikant größer als mit der Zweifachkombination BDP/FF [3].

Exazerbationen

In einer gepoolten Analyse der Daten aus den beiden Studien wurde zudem deutlich, dass die Gabe der Dreifachkombination BDP/FF/G im Vergleich mit der Zweifachkombination BDP/FF die Rate pro Patient und Jahr an schweren und mittelschweren Asthma-Exazerbationen signifikant stärker reduzierte (schwer: 23 % weniger; mittelschwer: 12 % weniger; mittelschwer und schwer kombiniert: 14 % weniger). Ebenso verlängerte die Dreifachkombination die Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren bzw. mittelschweren Asthma-Exazerbation signifikant im Vergleich zur Zweifachkombination (schwer: Hazard Ratio (HR) (BDP/FF/G vs. BDP/FF) 0,79, [95%-KI 0,66; 0,95], p-Wert: 0,011, mittelschwer: HR 0,83, [95%-KI 0,74; 0,93], p-Wert: 0,001, mittelschwer und schwer kombiniert: HR 0,82, [95%-KI 0,74; 0,91], p-Wert: 0,002).

Lebensqualität

Neben der Verringerung der Belastung der Patienten durch Asthma-Exazerbationen wurde eine Verbesserung der Asthmasymptomatik der Patienten erreicht, die im direkten Vergleich der hochdosierten Drei- und Zweifachkombinationen in den Parametern Asthmasymptom-freie Tage, Tage mit Asthmakontrolle und ACQ-7 Score zu mehreren Zeitpunkten der Studie signifikant besser mit BDP/FF/G war als mit BDP/FF. Da schweres und unkontrolliertes Asthma negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat [4-6], kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung der Patienten mit BDP/FF/G deren Leidensdruck deutlich verringert.

Sicherheit

Beide Studien zeigen außerdem, dass die jeweiligen Drei- und Zweifachkombinationen gleich gut verträglich sind und keine neuen Sicherheitsereignisse unter der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G auftreten.

Insgesamt sind die Wirksamkeit und Sicherheit von sowohl mittel- als auch hochdosiertem BDP/FF/G eindeutig anhand der pivotalen Studien TRIMARAN und TRIGGER im Rahmen der Zulassungserweiterung bereits belegt worden.

Verbesserte Asthmakontrolle mit BDP/FF/G durch erhöhte Therapieadhärenz

Der beschriebene Behandlungserfolg mit der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G ist umso bemerkenswerter, als dass sich die Anzahl an schweren Asthma-Exazerbationen in allen Patientengruppen unabhängig von der Behandlung im Vergleich zur Krankheitsgeschichte vor der Studie verringerte. Ebenso hatte bereits die Vereinheitlichung der Behandlung der Patienten vor Beginn der Studienbehandlung in Form einer zweiwöchigen Gabe der fixen Kombination BDP/FF bei vielen Patienten eine Erhöhung des Prä-Bronchodilatator FEV₁-Werts zur Folge.

Diese Beobachtungen stellen heraus, wie wichtig die Adhärenz von Asthmapatienten zu ihrer verschriebenen Medikation ist, um Symptome lindern und die Krankheit kontrollieren zu können [7, 8]. Therapieerfolge in klinischen Studien im Bereich Asthma, die wahrscheinlich auf durch das Setting der Studie erhöhte Adhärenz zurückzuführen sind, sind dabei häufiger zu beobachten [9-13].

Eine hohe Adhärenz im Versorgungsalltag ist unter anderem durch eine einfache Handhabung der Medikation zu erreichen [14]. In Therapiestufe 1 des Asthmas sind in Leitlinien bei einer angezeigten Kombinationstherapie aus ICS + LABA Fixkombinationen empfohlen, da sie die Nichteinnahme des ICS verhindern, und auch in Stufe 3 der Asthmatherapie sollen Fixkombinationen aus ICS/LABA anstatt freier Kombinationen verschrieben werden [15, 16]. Die Dreifachfixkombination BDP/FF/G ist entsprechend auch deshalb eine wichtige neue Therapiealternative für Patienten, die bereits eine Kombination aus ICS/LABA als Zweifachfixkombination einnehmen, jedoch keine adäquate Asthmakontrolle erfahren, da sie kein neues Applikatorsystem verwenden müssen, um die Therapieanpassung umsetzen zu können. Ebenso ist die Therapie-Deeskalation nach erreichter Asthmakontrolle zurück zu einer ICS/LABA-Kombination (z.B. Foster[®] Dosieraerosol) ohne Wechsel des Inhalationssystems und der Wirkstoffe möglich. Mit Trimbow[®] und Foster[®] ist damit die Therapieeskalation oder -deeskalation innerhalb der Stufen 1 bis 4 des NVL Asthma Stufenschemas möglich, ohne ein neues Applikationssystem verwenden zu müssen.

Hierin begründet sich ein bedeutender zu erwartender Vorteil der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G gegenüber der bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen freien Kombination aus ICS + LABA + Tiotropium im Therapiealltag:

Die freie Kombination der drei Wirkstoffe führt häufig zu einer reduzierten Therapieadhärenz im Alltag, da sie mit mindestens zwei Inhalatoren und mit unterschiedlichen Häufigkeiten eingenommen werden muss [14]. Die fixe Kombination der drei Wirkstoffe BDP/FF/G in einem Inhalator könnte somit im Versorgungsalltag der Patienten durch die einfachere Handhabung zu verbesserter Asthmakontrolle und somit zu einer erhöhten Lebensqualität führen [17].

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 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.

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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-177 - VERTRAULICH.
2. European Medicines Agency. CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation - Trimbow - VERTRAULICH. 2020.
3. Virchow J, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. (2019): Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*; 394 (10210):1737-49.
4. Adachi M, Hozawa S, Nishikawa M, Yoshida A, Jinnai T, Tamura G (2019): Asthma control and quality of life in a real-life setting: a cross-sectional study of adult asthma patients in Japan (ACQUIRE-2). *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 56(9):1016-25.
5. Hiles SA, Harvey ES, McDonald VM, Peters M, Bardin P, Reynolds PN, et al. (2018): Working while unwell: Workplace impairment in people with severe asthma. *Clin Exp Allergy*; 48(6):650-62.
6. Lomper K, Chudiak A, Uchmanowicz I, Rosinczuk J, Jankowska-Polanska B (2016): Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life. *Pneumonologia i alergologia polska*; 84(4):212-21.
7. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, van der Molen T, Lammers JW, Herings RM, et al. (2008): Treatment with inhaled corticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 17(4):411-22.
8. Ingersoll KS, Cohen J (2008): The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med*; 31(3):213-24.
9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. (2016): Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*; 388(10056):2115-27.
10. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. (2018): Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine*; 378(26):2486-96.
11. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. (2017): Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory medicine*; 5(5):390-400.
12. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. (2016): Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on

- treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*; 388(10056):2128-41.
13. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. (2014): Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*; 371(13):1198-207.
 14. Zhang S, King D, Rosen VM, Ismaila AS (2020): Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 15:417-38.
 15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 4. Auflage, 2020; Version 1. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
 16. Global Initiative For Asthma (2020): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2020. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
 17. Matera M, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M (2020): Triple Combination Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *US Respiratory & Pulmonary Diseases*; 5(1):1-6.
 18. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 19. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 385. [Zugriff: 11.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1333/2016-05-02_A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 505. [Zugriff: 11.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf.
 22. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
 23. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (2018): Sterbefälle, Sterbeziffern. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=7628268&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. Juli 2020. [Zugriff: 08.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf.
 25. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff:

- 21.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S3_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1-abgelaufen.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 26.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 19.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 15.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.
29. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. (2014): International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*; 43(2):343-73.
30. Virchow JC, Backer V, de Blay F, Kuna P, Ljørring C, Prieto JL, et al. (2015): Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement. *Respir Med*; 109(5):547-56.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 10.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf.
32. European Medicines Agency (2015): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoffe: Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor. [Zugriff: 11.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2803/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-A.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Caplacizumab. [Zugriff: 11.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Caplacizumab_2018-D-387.pdf.

35. Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, Ait-Yahia M, Darnal E, Bouee S, et al. (2019): The Burden of Severe Asthma in France: A Case-Control Study Using a Medical Claims Database. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 7(5):1477-87.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): 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 – Ivacaftor. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1648/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_BAnz.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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 – Ramucirumab. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 15.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341.pdf.
39. 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.
40. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN (2000): Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? *American journal of respiratory and critical care medicine*; 162:1330-4.
41. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED (2006): Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*; 100(4):616-21.
42. Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, et al. (2014): S2k-Leitlinie Spirometrie: Registernummer 020-017. AWMF. [Zugriff: 25.10.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf.
43. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. (2004): A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*; 126(6):1875-82.
44. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. (2001): FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*; 107(1):61-7.
45. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. (2005): Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*; 26(2):319-38.
46. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
47. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
48. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*; 338:b1147.

49. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*; 62(8):857-64.
50. Chiesi Farmaceutici S.p.A (2016): CCD-05993AB2-02 2015-000717-40 (EudraCT Number) - A 52 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP TRIAL COMPARING CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE PLUS GLYCOPYRRONIUM BROMIDE) TO CHF 1535 200/6 µg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE) ALONE OR ON TOP OF OPEN-LABEL TIOTROPIUM 2.5 µg RESPIMAT® IN PATIENTS WITH ASTHMA UNCONTROLLED ON HIGH DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN COMBINATION WITH LONG-ACTING β2-AGONISTS - ClinicalTrials.gov (NCT02676089). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02676089>
51. Chiesi Farmaceutici S.p.A (2015): CCD-05993AB2-02 - A 52 week, randomized, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 3-arm parallel group trial comparing CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) to CHF 1535 200/6 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) alone or on top of open-label tiotropium 2.5 µg Respimat® in patients with asthma uncontrolled on high doses of inhaled corticosteroids in combination with long-acting β2-agonists - EU-CTR (2015-000717-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000717-40
52. Chiesi Farmaceutici S.p.A. TRIGGER Clinical Study Report. A 52 week, randomised, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 3-arm parallel group trial comparing CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) to CHF 1535 200/6 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) alone or on top of open-label tiotropium 2.5µg Respimat in patients with asthma uncontrolled on high doses of inhaled corticosteroids in combination with long-acting β2-agonists - VERTRAULICH. 2019.
53. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, et al. (2020): Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respiratory research*; 21(1):285.
54. Akmatov M, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J (2018): Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009-2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht Nr 18/08.
55. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017): 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*; 2(3):36-45.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – 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

²³ 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	10.12.2020	
Zeitsegment	1974 bis 09. Dezember 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [22] – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp formoterol fumarate/ or formoterol/	6795
2	formoterol*.mp.	9358
3	(Foradil* or Oxez* or Oxis* or Atimos* or Perforomist).mp.	1387
4	(CHF 1531 or CHF?1531).mp.	0
5	FF.mp.	1331
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23023
7	exp beclometasone dipropionate/ or beclometasone/ or beclomethasone dipropionate/ or beclomethasone/	14543
8	(beclometason* or beclomethason*).mp.	15158
9	(Becl* or Clenil* or Qvar* or Beconase* or Vanc*).mp.	139267
10	(SCH 8020W or SCH?8020W).mp.	0
11	(SCH 18020W or SCH?18020W).mp.	0
12	(CHF 781 or CHF?781).mp.	0
13	BDP.mp.	2153
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	140118
15	exp glycopyrrolate/	1746
16	glycopyrr*.mp.	7580
17	(Enurev* or Lonhala* or Seebri* or Tovanor*).mp.	87
18	(ad 237 or ad?237).mp.	16
19	(ahr 504 or ahr?504).mp.	4
20	("drm 04" or drm?04).mp.	11
21	(nva 237 or nva?237).mp.	156
22	(pt 001 or pt?001).mp.	54
23	(CHF 5259 or CHF?5259).mp.	10
24	(PSX 1002 or PSX?1002).mp.	3
25	G.mp.	1401111
26	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1408489
27	6 and 14 and 26	265

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2020	
Zeitsegment	1974 bis 09. Dezember 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [22] – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	(beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate or beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate).mp.	293
29	Foster*.mp.	55177
30	(CHF 1535 or CHF?1535).mp.	3
31	(BDP?FF or FF?BDP).mp.	0
32	28 or 29 or 30 or 31 or 32	55433
33	26 and 32	1362
34	formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide.mp.	192
35	Bevespi*.mp.	40
36	("PT 003" or PT?003).mp.	43
37	(FF?G or G?FF).mp.	1371
38	34 or 35 or 36 or 37	1539
39	14 and 38	100
40	(beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide or beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide).mp.	80
41	Trimbow*.mp.	16
42	(CHF 5993 or CHF?5993).mp.	14
43	(BDP?FF?G or BDP?G?FF or FF?BDP?G or FF?G?BDP or G?FF?BDP or G?BDP?FF).mp.	0
44	40 or 41 or 42 or 43	84
45	27 or 33 or 39 or 44	1498
46	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1875431
47	45 and 46	195

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily Updates	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2020	
Zeitsegment	1974 bis 08. Dezember 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [22] – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp formoterol fumarate/ or formoterol/	1828
2	formoterol*.mp.	2606
3	(Foradil* or Oxez* or Oxis* or Atimos* or Perforomist).mp.	437
4	(CHF 1531 or CHF?1531).mp.	0
5	FF.mp.	9789
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	12623
7	exp beclometasone dipropionate/ or beclometasone/ or beclomethasone dipropionate/ or beclomethasone/	3016
8	(beclometason* or beclomethason*).mp.	3924
9	(Becl* or Clenil* or Qvar* or Beconase* or Vanc*).mp.	49319
10	(SCH 8020W or SCH?8020W).mp.	0
11	(SCH 18020W or SCH?18020W).mp.	0
12	(CHF 781 or CHF?781).mp.	1
13	BDP.mp.	1471
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	49905
15	exp glycopyrrolate/	1039
16	glycopyrr*.mp.	1652
17	(Enurev* or Lonhala* or Seebri* or Tovanor*).mp.	28
18	(ad 237 or ad?237).mp.	4
19	(ahr 504 or ahr?504).mp.	4
20	("drm 04" or drm?04).mp.	2
21	(nva 237 or nva?237).mp.	32
22	(pt 001 or pt?001).mp.	47
23	(CHF 5259 or CHF?5259).mp.	1
24	(PSX 1002 or PSX?1002).mp.	1
25	G.mp.	1021382
26	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1022995
27	6 and 14 and 26	46
28	(beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate or beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate).mp.	3

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily Updates	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2020	
Zeitsegment	1974 bis 08. Dezember 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [22] – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
29	Foster*.mp.	45348
30	(CHF 1535 or CHF?1535).mp.	0
31	(BDP?FF or FF?BDP).mp.	0
32	28 or 29 or 30 or 31 or 32	16556
33	26 and 32	760
34	formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide.mp.	0
35	Bevespi*.mp.	16
36	("PT 003" or PT?003).mp.	12
37	(FF?G or G?FF).mp.	713
38	34 or 35 or 36 or 37	19
39	14 and 38	2
40	(beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide or beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide).mp.	0
41	Trimbow*.mp.	2
42	(CHF 5993 or CHF?5993).mp.	1
43	(BDP?FF?G or BDP?G?FF or FF?BDP?G or FF?G?BDP or G?FF?BDP or G?BDP?FF).mp.	0
44	40 or 41 or 42 or 43	3
45	27 or 33 or 39 or 44	804
46	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	936205
47	45 and 46	38

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	10.12.2020	
Zeitsegment	Nicht eingeschränkt	
Suchfilter	Nur klinische Studien (<i>Trials</i>) in #44	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [formoterol fumarate] explode all trees	1142
2	formoterol*	3355
3	Foradil* or Oxez* or Oxis* or Atimos* or Perforomist	352
4	CHF 1531 or CHF*1531	15
5	FF	2929
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	6098
7	MeSH descriptor: [beclomethasone] explode all trees	1124
8	beclometason* or beclomethason*	2740
9	Becl* or Clenil* or Qvar* or Beconase* or Vanc*	10499
10	SCH 8020W or SCH*8020W	0
11	SCH 18020W or SCH*18020W	0
12	CHF 781 or CHF*781	14
13	BDP	1046
14	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	10676
15	MeSH descriptor: [glycopyrrolate] explode all trees	478
16	glycopyrr*	1748
17	Enurev* or Lonhala* or Seebri* or Tovonor*	25
18	“ad 237” or ad*237	3
19	“ahr 504” or ahr*504	0
20	"drm 04" or drm*04	11
21	“nva 237” or nva*237	159
22	"pt 001" or pt*001	36
23	CHF 5259 or CHF*5259	18
24	PSX 1002 or PSX*1002	4
25	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24	1812
26	#6 and #14 and #25	97
27	beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate	79
28	Foster*	5274
29	CHF1535 or CHF*1535	25
30	BDP*FF or FF*BDP	59
31	#27 or #28 or #29 or #30	5365

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	10.12.2020	
Zeitsegment	Nicht eingeschränkt	
Suchfilter	Nur klinische Studien (<i>Trials</i>) in #44	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
32	#25 and #31	56
33	formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide	48
34	Bevespi*	9
35	"PT 003" or PT*003	64
36	FF*G or G*FF	2668
37	#33 or #34 or #35 or #36	2737
38	#14 and #37	61
39	beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide	24
40	Trimbow*	6
41	CHF5993 or CHF*5993	15
42	BDP*FF*G or BDP*G*FF or FF*BDP*G or FF*G*BDP or G*FF*BDP or G*BDP*FF	16
43	#39 or #40 or #41 or #42	53
44	#26 or #32 or #38 or #43	138
45	<i>Trials</i> in #44	109

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	10.12.2020
Eingabeoberfläche	<i>Expert Search</i>
Suchstrategie	<p>((“formoterol fumarate” OR Atimor OR “CHF 1531” OR CHF1531 OR CHF-1531 OR FF) AND (“beclometasone dipropionate” OR Beclodisk OR Clenil OR Beconase OR Vanceril OR “CHF 781” OR CHF-781 OR CHF781 OR BDP) AND (glycopyrronium OR glycopyrrolate OR Enurev OR Lonhala OR Tovonor OR “ad 237” or ad237 or ad-237 or "drm 04" or drm04 or drm-04 or “nva 237” or nva237 or nva-237 or "pt 001" or pt001 or pt-001 or “CHF 5259” OR CHF-5259 OR CHF5259 OR “PSX 1002” OR PSX-1002 OR PSX1002 OR GLY)) OR ((Foster OR “CHF 1535” OR CHF-1535 OR CHF1535 OR BDP/FF OR FF/BDP) AND (glycopyrronium OR glycopyrrolate OR Enurev OR Lonhala OR Tovonor OR “CHF 5259” OR CHF-5259 OR CHF5259 OR “PSX 1002” OR PSX-1002 OR PSX1002 OR GLY)) OR ((Bevespi OR “PT 003” OR PT-003 OR PT003 OR FF/GLY OR GLY/FF) AND (“beclometasone dipropionate” OR Beclodisk OR Clenil OR Beconase OR Vanceril OR CHF-781 OR CHF781 OR BDP)) OR (Trimbow OR “CHF 5993” OR CHF-5993 OR CHF5993 OR BDP/FF/G or BDP/G/FF or FF/BDP/G or FF/G/BDP or G/FF/BDP or G/BDP/FF)</p>
Treffer	29
Anmerkung: Um die Suchstrategie zu vereinfachen, wurden Suchbegriffe mit 0 Treffern aus der Suchstrategie entfernt.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.12.2020
Eingabeoberfläche	<i>Standard Search</i>
Suchstrategie	<p>((“formoterol fumarate” OR formoterol* OR Foradil* OR Oxez* OR Oxis* OR Atimor* OR Perforomist OR “CHF 1531” OR CHF*1531 OR FF) AND (“beclometasone dipropionate” OR beclometason* OR “beclomethasone dipropionate” OR beclomethason* OR Beclo* OR Clenil* OR Ovar* OR Beconase* OR Vanc* OR “CHF 781” OR CHF*781 OR BDP) AND (glycopyrr* OR Enurev* OR Lonhala* OR Seebri* OR Tovanor* OR “CHF 5259” OR CHF*5259 OR “PSX 1002” OR PSX*1002 OR GLY)) OR ((Foster OR “CHF 1535” OR CHF*1535) AND (glycopyrr* OR Enurev* OR Lonhala* OR Seebri* OR Tovanor* OR “CHF 5259” OR CHF*5259 OR “PSX 1002” OR PSX*1002 OR GLY)) OR ((Bevespi OR “PT 003” OR PT-003 OR PT003) AND (“beclometasone dipropionate” OR beclometasone* OR “beclomethasone dipropionate” OR beclomethasone* OR Beclo* OR Clenil* OR Ovar* OR Beconase* OR Vanc*)) OR Trimbow OR “CHF 5993” OR CHF*5993</p>
Treffer	259
Anmerkung: Um die Suchstrategie zu vereinfachen, wurden Suchbegriffe mit 0 Treffern aus der Suchstrategie entfernt.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	11.12.2020
Eingabeoberfläche	<i>Standard Search</i>
Suchstrategie	formoterol* AND beclometason* AND glycopyrr* OR formoterol* AND beclomethason* AND glycopyrr* OR CHF 1535 AND glycopyrr* OR PT 003 AND beclometason* OR CHF 5993
Treffer	39
Anmerkung: Auf Grund der Covid-19-Pandemie ist das ICTRP-Suchportal zur Zeit unzuverlässig erreichbar, eine Vollständigkeit der Treffer kann daher nicht garantiert werden.	

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 aufgrund von Sichtung des Volltextes 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)/ Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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 4-112: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Nummer ¹	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT04320342	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2020): CLI-05993AA3-06 - A Phase III, 52-week, Multinational, Multicenter, Randomized, Double-blind, 2-arm Parallel Group Study Comparing Efficacy, Safety and Tolerability of the Fixed Dose Triple Combination of Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Plus Glycopyrronium Bromide (CHF 5993) With the Fixed Dose Dual Combination of Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate (CHF 1535), Both Administered Via pMDI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - ClinicalTrials.gov (NCT04320342). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04320342	A1
2	NCT03859414	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2019): CLI-05993AB4-01 2018-003310-40 (EudraCT Number) - A Single-center, Randomized, Double-blind, Single Dose, 4-way Cross-over, Placebo-controlled Ethnic Sensitivity Study to Assess the Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), Safety, and Tolerability of Different Dosages of CHF 5993 Pressurized Metered Dose Inhaler (pMDI) in Caucasian and Japanese Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03859414). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03859414	A1
3	NCT03197818	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): CCD-5993AA1-14 China (Other Identifier: China: Food and Drug Administration) Taiwan (Other Identifier: Taiwan : Food and Drug Administration) South Korea (Other Identifier: Ministry of Food and Drugs Safety) - A 24-week, Double Blind, Double Dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, Active Controlled Clinical Trial of Fixed Combination of Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Plus Glycopyrronium Bromide Administered Via pMDI (CHF 5993) Versus the Fixed Combination of	A1

		Budesonide Plus Formoterol Fumarate (Symbicort® Turbuhaler®) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03197818). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03197818	
4	NCT02975843	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2016): CCD-05993AA1-15 2016-001088-35 (EudraCT Number) - Open Label, Uncontrolled, Non-randomized, Single Dose, Scintigraphic Study to Investigate Lung Deposition of Inhaled 99mTc Radiolabelled CHF5993 pMDI in Healthy Volunteers, Asthmatic and COPD Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02975843). Stand des Eintrags: 23.06.2017. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02975843	A1
5	NCT02743013	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2016): CCD-05993BA1-01 2015-005198-19 (EudraCT Number) - Clinical Pharmacology Study to Evaluate the Total Systemic Exposure and the Lung Availability of CHF 5993, Administered Via the Multi-dose Reservoir NEXThaler® Dry Powder Inhaler and Via a HFA-pressurised Metered Dose Inhaler With and Without Valved Holding Chamber, in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02743013). Stand des Eintrags: 23.08.2016. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02743013	A1
6	NCT02676076	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2016): CCD-05993AB1-03 2015-000716-18 (EudraCT Number) - A 52 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, ACTIVE CONTROLLED, 2-ARM PARALLEL GROUP TRIAL COMPARING CHF 5993 100/6/12.5 Åµg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE PLUS GLYCOPYRRONIUM BROMIDE) TO CHF 1535 100/6 Åµg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE) IN PATIENTS WITH ASTHMA UNCONTROLLED ON MEDIUM DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN COMBINATION WITH LONG ACTING ÅŸ2 AGONISTS - ClinicalTrials.gov (NCT02676076). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02676076	A3
7	NCT02676089	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2016): CCD-05993AB2-02 2015-000717-40 (EudraCT Number) - A 52 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP TRIAL COMPARING CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE PLUS GLYCOPYRRONIUM BROMIDE) TO CHF 1535 200/6 Åµg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE) ALONE OR ON	eingeschlossen

		TOP OF OPEN-LABEL TIOTROPIUM 2.5 µg RESPIMAT® IN PATIENTS WITH ASTHMA UNCONTROLLED ON HIGH DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN COMBINATION WITH LONG-ACTING β2-AGONISTS - ClinicalTrials.gov (NCT02676089). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02676089	
8	NCT02359292	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2015): CCD-05993AB2-01 - Cross-over Clinical Pharmacology Study, to Evaluate the Total Systemic Exposure and Lung Bioavailability of CHF 5993 pMDI Combination Across Two Different Dose Strengths, Administered With and Without Activated Charcoal, in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02359292). Stand des Eintrags: 06.04.2016. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02359292	A1
9	NCT02287272	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2014): CCD-05993AA1-12 2013-005491-18 (EudraCT Number) - Open-label, Randomized, Single Dose, 2-sequence, 2-period Cross-over Study to Investigate the Effect of Inhibition of the Organic Cation Transport in the Kidneys by Cimetidine on the Pharmacokinetics of the CHF5993 in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02287272). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02287272	A1
10	NCT02119234	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2014): CCD-05993AA1-04 2013-003770-27 (EudraCT Number) - Open-label, Randomized, 3-way Cross-over, Placebo Controlled, Single Dose Clinical Pharmacology Study in COPD Patients After Inhalation of CHF 5993 pMDI Using the Standard Actuator With or Without AeroChamber Plus Flow-Vu VHC Spacer - ClinicalTrials.gov (NCT02119234). Stand des Eintrags: 23.03.2015. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02119234	A1
11	NCT02040597	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2014): CCD-05993AA1-10 2013-002140-91 (EudraCT Number) - Open-label, Non-randomized, Parallel-group Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of a Single Dose of CHF 5993 pMDI in Subjects With Mild, Moderate and Severe Renal Impairment in Comparison With Matched Healthy Control Subjects. - ClinicalTrials.gov (NCT02040597). Stand des Eintrags: 31.07.2015. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02040597	A1
12	NCT01476813	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2011): CCD-1106-PR-0066 - A Randomized, Double-blind, Active-controlled, Cross-over Study to Assess Efficacy and Safety of 3 Free Doses of Glycopyrrolate With Beclomethasone/Formoterol pMDI for the Treatment of COPD Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01476813). Stand des Eintrags: 06.03.2019. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01476813	A1
13	NCT03627858	Chiesi SA/NV (2018): CHIESI_NIS_0001 - A Prospective Non-interventional Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease That Evolve to	A1

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

		Fixed Long-acting Muscarinic Antagonist/Long-acting beta2-agonist/Inhaled Corticosteroid Triple Therapy, Trimbrow® - ClinicalTrials.gov (NCT03627858). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03627858	
14	NCT03963167	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2019): DFIDM-1802 - The Impact on the Health Status and Adherence in a Real-life Setting of Italian Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Treatment With Trimbrow® pMDI b.i.d.: a 12-month Prospective Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT03963167). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03963167	A1
15	NCT04611633	Chiesi SA/NV (2020): CHIESI_NIS_004 - A Prospective Observational Study in COPD Patients Evaluating the Quality of Life in Patients Switching From a Dual Therapy to a Fixed LABA/LAMA/ICS Triple Therapy in Routine Practice - ClinicalTrials.gov (NCT04611633). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04611633	A1
16	NCT04355546	Chiesi UK (2020): NIS 004 Pn - A Prospective Non-interventional Trial on COPD Patients' Health Related Quality of Life Under a Fixed LAMA/LABA/ICS Triple Therapy and Characterization of Determinants of Treatment Adherence - ClinicalTrials.gov (NCT04355546). Stand des Eintrags: 22.04.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04355546	A1
17	NCT03662711	Università degli Studi di Ferrara (2018): AIFA-ICSLIFE-001 - Comparison of 1-year Treatment With Inhaled Long Acting Bronchodilators (LABD) Plus Inhaled Glucocorticosteroids (ICS) Versus LABD Without ICS on Re-hospitalizations and/or Death in Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Recently Hospitalized Because of an Acute Exacerbation of COPD (ICS-Life Study). - ClinicalTrials.gov (NCT03662711). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03662711	A1
18	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: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03333018	A3
19	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: 09.11.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03290287	A3
EU-CTR			

20	2015-000716-18	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2015): CCD-05993AB1-03 - A 52 week, randomized, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 2-arm parallel group trial comparing CHF 5993 100/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) to CHF 1535 100/6 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) in patients with asthma uncontrolled on medium doses of inhaled corticosteroids in combination with long-acting β2-agonists - EU-CTR (2015-000716-18). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000716-18	A3
21	2015-000717-40	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2015): CCD-05993AB2-02 - A 52 week, randomized, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 3-arm parallel group trial comparing CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) to CHF 1535 200/6 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) alone or on top of open-label tiotropium 2.5 µg Respimat® in patients with asthma uncontrolled on high doses of inhaled corticosteroids in combination with long-acting β2-agonists - EU-CTR (2015-000717-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000717-40	eingeschlossen
22	2013-001057-27	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2013): CCD-1207-PR-0091 - A 52-week, double-blind, randomized, multinational, multicentre, 2-arm parallel-group, active-controlled clinical trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - EU-CTR (2013-001057-27). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001057-27	A1
23	2019-002238-35	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2019): CLI-05993CB1-01 - OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE PLUS GLYCOPYRRONIUM BROMIDE) IN ASTHMATIC ADOLESCENT PATIENTS AND ADULT PATIENTS - EU-CTR (2019-002238-35). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002238-35	A5
24	2017-004405-41	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2018): CLI-05993BA1-02 - A phase II, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, 3-way cross-over study to evaluate the efficacy of CHF 5993 administered via Dry Powder Inhaler (DPI) versus CHF 5993 via pressurized Metered Dose Inhaler (pMDI) and CHF 1535 pMDI in patients with chronic obstructive pulmonary disease - EU-CTR (2017-004405-41). [Zugriff:	A1

		11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004405-41	
25	2009-016757-18	Chesi Farmaceutici SpA (2011): CCD-0807-PR-0024 - A phase III, 12-week, multicentre, multinational, randomised, double-blind, double-dummy, 3 arm-parallel group study to test the efficacy of CHF 1535 50/6 µg (fixed combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) versus a free combination of beclomethasone dipropionate 50 µg plus formoterol fumarate 6 µg and versus a monotherapy of beclomethasone dipropionate 50 µg in partly controlled asthmatic children - EU-CTR (2009-016757-18). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016757-18	A1
26	2013-003043-36	CHIESI FARMACEUTICI S.p.A (2013): CCD-1206-PR-0088 - A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 3-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of CHF 5259 (glycopyrrolate) plus Foster® 100/6µg (fixed combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol) in a metered dose inhaler for the treatment of patients with uncontrolled asthma under medium doses of inhaled corticosteroids plus long-acting β2-agonists - EU-CTR (2013-003043-36). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003043-36	A3
27	2011-002060-24	Chiesi Farmaceutici SpA (2011): CCD-0903-PR-0060 - with spacer (total dose 100 µg) plus formoterol pMDI given with spacer (total dose 12 µg) in terms of FEV1 AUC0-12h in asthmatic children - EU-CTR (2011-002060-24). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002060-24	A1
28	2007-002587-99	CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. (2007): CCD-0605-PR-0021 - A 24-week, multicenter, multinational, randomized, double-blind, triple-dummy, 3-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6 (beclomethasone dipropionate 200 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 puffs b.i.d., versus beclomethasone dipropionate HFA (250 µg/actuation), 4 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 µg plus salmeterol 50 µg/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with severe asthma - EU-CTR (2007-002587-99). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002587-99	A3
29	2014-001704-22	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2015): CCD-05993AA1-08 - A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus Glycopyrronium bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus indacaterol/glycopyrronium (Ultibro®) via DPI in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - EU-CTR (2014-001704-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001704-22	
30	2010-020602-14	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2012): CCD-1005-PR-0040 - A 12-WEEK, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF CHF 1535 200/6µg (FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE / FORMOTEROL) VERSUS BECLOMETHASONE DIPROPIONATE IN ADULTS ASTHMATIC PATIENTS NOT ADEQUATELY CONTROLLED ON HIGH DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS OR ON MEDIUM DOSE OF INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING β2 AGONISTS - EU-CTR (2010-020602-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020602-14	A3
31	2015-005152-10	Chiesi Farmaceutici S.p.A (2016): CCD-01535BB1-01 - A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 35/4 NEXTHALER® (DPI FIXED COMBINATION OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE (BDP) 35 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE (FF) 4 µg VERSUS THE FREE COMBINATION OF LICENSED BDP DPI AND FF DPI IN ASTHMATIC CHILDREN - EU-CTR (2015-005152-10). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005152-10	A1
32	2011-005108-14	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2011): CCD-1104-PR-0062 - A single- dose, open label, randomized, 3-way crossover, clinical pharmacology study of CHF 1535 100/6 pMDI (fixed combination of beclomethazone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) with or without spacer device versus the free combination of licensed beclomethasone pMDI and formoterol pMDI in asthmatic adolescent patients and one open arm for adult patients as control group treated with CHF 1535 100/6 pMDI. - EU-CTR (2011-005108-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005108-14	A3
33	2011-001208-36	Chiesi Farmaceutici S.p.A (2011): CCD-1103-PR-0058 - A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 50/6 NEXT DPI® (FIXED COMBINATION OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE 50 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg) VERSUS THE FREE COMBINATION OF LICENSED BECLOMETASONE DPI AND FORMOTEROL DPI IN ASTHMATIC CHILDREN - EU-CTR (2011-001208-36). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001208-36	A1

34	2013-000063-91	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2013): CCD-1208-PR-0090 - A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus tiotropium bromide and versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI and tiotropium bromide in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - EU-CTR (2013-000063-91). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000063-91	A1
35	2017-000438-79	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): CCD-05993AA1-16 - Open label, prospective, exploratory study to investigate the effect of inhaled CHF5993 pMDI on central and peripheral airway dimensions in COPD patients by Functional Respiratory Imaging - EU-CTR (2017-000438-79). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000438-79	A1
36	2013-004826-27	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2014): CCD-01535BA1-01 - A phase II, multicentre, double blind, randomised, 5-way cross-over study to test the non-inferiority of the acute bronchodilator effect of CHF 1535 200/6 µg NEXThaler® versus CHF 1535 100/6 µg NEXThaler® in partially controlled and uncontrolled adult asthmatic patients. - EU-CTR (2013-004826-27). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004826-27	A3
37	2014-001487-35	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2015): CCD-05993AA1-07 - A Multinational, Multicentre, Randomised, Open-Label, Active-Controlled, 26-Week, 2-Arm, Parallel Group Study to Evaluate the Non-Inferiority of Fixed Combination of Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Plus Glycopyrronium Bromide Administered Via pMDI (CHF 5993) Versus Fixed Combination Of Fluticasone Furoate Plus Vilanterol Administered Via DPI (Relvar®) Plus Tiotropium Bromide (Spiriva®) for the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - EU-CTR (2014-001487-35). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001487-35	A1
38	2018-000353-50	CHIESI FARMACEUTICI S.p.A (2018): CLI-01535AC1-03 - Comparison of two formulations of beclometasone/formoterol pMDI on respiratory system impedance using impulse oscillometry in asthmatic patients. - EU-CTR (2018-000353-50). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000353-50	A3
39	2010-023281-47	Chiesi Farmaceutici SpA (2010): CCD-1009-PR-0050 - A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomized, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the	A3

		efficacy of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) via NEXT DPI® 1 inhalation bid versus same dose of CHF 1535 pMDI and marketed beclomethasone DPI 100 µg 1 inhalation bid on Peak Expiratory Flow in adult asthmatic patients after one month of treatment with marketed fixed dose combination of FOSTER® 1 inhalation bid. - EU-CTR (2010-023281-47). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023281-47	
40	2010-018947-33	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2010): CCD-1017-PR-0034 - A MULTICENTER, MULTINATIONAL, SINGLE-DOSE, OPEN LABEL, RANDOMIZED, 2-WAY CROSSOVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 100/6 NEXT DPI® (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg) VERSUS THE FREE COMBINATION OF LICENSED BECLOMETHASONE DPI AND FORMOTEROL DPI IN ASTHMATIC ADOLESCENTS AND ADULTS PATIENTS - EU-CTR (2010-018947-33). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018947-33	A3
41	2011-003588-31	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2011): CCD-1106-PR-0066 - A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of Glycopyrrolate with fixed combination Beclomethasone Dipropionate plus Formoterol (Foster®) in a metered dose inhaler for the treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - EU-CTR (2011-003588-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003588-31	A1
42	2008-000401-11	CHIESI Farmaceutici S.p.A (2008): CCD-0705-PR-0027 - A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation inhalation powder, administered via the NEXT TM inhaler, versus CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged ≥ 12 years under treatment with inhaled corticosteroids - EU-CTR (2008-000401-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000401-11	A3
43	2008-004842-10	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2008): CCD-0809-PR-0038 - A phase II, multinational, multicentre, double blind, double dummy, randomised, 5-way cross-over, placebo and active controlled clinical study to test the non-inferiority of a single dose of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg	A3

		plus formoterol fumarate 6 µg dry powder) via NEXT TM DPI 1 or 4 inhalations versus CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) pMDI with HFA-134a propellant 1 or 4 puffs on FEV1 AUC0-12h in partly controlled adult asthmatic patients - EU-CTR (2008-004842-10). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004842-10	
44	2012-002370-30	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2012): CCD-1205-PR-0087 - CROSS-OVER CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY TO EVALUATE THE LUNG BIOAVAILABILITY OF BDP/B17MP AND FORMOTEROL AND THE TOTAL SYSTEMIC EXPOSURE ACROSS TWO DIFFERENT DOSE STRENGTHS OF CHF 1535 NEXThaler® DPI (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE 100/6 µg and 200/6 µg) ADMINISTERED WITH AND WITHOUT ACTIVATED CHARCOAL IN ADULT ASTHMATIC PATIENTS - EU-CTR (2012-002370-30). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002370-30	A3
45	2008-003740-11	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2008): CCD-0806-PR-0032 - A PHASE 4, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, CONTROLLED CLINICAL STUDY OF FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg pMDI WITH HFA-134A PROPELLANT (CHF1535, FOSTER®) VERSUS FLUTICASONE 250 µg PLUS SALMETEROL 50 µg DPI (SERETIDE® DISKUS®) AS MAINTENANCE TREATMENT IN CONTROLLED ASTHMATIC PATIENTS. - EU-CTR (2008-003740-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003740-11	A3
46	2013-002966-38	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2013): CCD-01535BC1-02 - A PHASE II, PARTIAL-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, 5-WAY CROSS-OVER CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY TO EVALUATE THE PHARMACODYNAMICS OF BDP/B17MP AND FORMOTEROL ACROSS TWO DIFFERENT DOSE LEVELS OF CHF 1535 NEXThaler® DPI AND CHF 1535 pMDI (BOTH FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE) IN ADULT COPD PATIENTS. - EU-CTR (2013-002966-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002966-38	A1
47	2008-002844-40	Leiden University Medical Center (2008): KFR-0801-KJ-0029 - A DOUBLE BLIND, SINGLE DOSE, RANDOMIZED, 4-PERIOD CROSS-OVER, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL STUDY OF	A3

		FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE (CHF 1535) VERSUS SINGLE AGENTS FORMOTEROL FUMARATE AND BECLOMETHASONE DIPROPIONATE VIA pMDI WITH HFA-134A PROPELLANT, WHEN GIVEN AFTER INHALED ALLERGEN CHALLENGE IN ASTHMATIC PATIENTS - EU-CTR (2008-002844-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002844-40	
48	2009-012546-23	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2009): CCD-0906-PR-0016 - A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 2-ARM PARALLEL GROUP, REFERENCE TREATMENT CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF FIXED COMBINATION• BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI (CHF 1535 FOSTER®) VERSUS FORMOTEROL IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - EU-CTR (2009-012546-23). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012546-23	A1
49	2008-005707-26	Chiesi Farmaceutici SpA (2008): CCD-0812-PR-0003 - A single-centre, randomized, double blind, double-dummy, two-way cross-over, repeated dose study - EU-CTR (2008-005707-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005707-26	A3
50	2009-010267-17	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2009): CCD-0815-PR-0011 - IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS - EU-CTR (2009-010267-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010267-17	A3
51	2007-004345-14	Chiesi Farmaceutici SpA (2007): FB/PS/14/169/07 - Randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multiple doses, 3-way cross-over design. - EU-CTR (2007-004345-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004345-14	A3
52	2008-000905-12	CHIESI (2008): CCD-0802-PR-0029 - A single dose, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, three-period crossover clinical study, comparing the onset of relief from methacholine induced bronchoconstriction with fixed combination beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg/actuation pMDI with HFA-134a propellant (Foster) versus standard salbutamol pMDI 100 µg/actuation (Ventolin Evohaler) therapy in asthmatic patients. - EU-CTR (2008-000905-12). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A3

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000905-12	
53	2008-004671-22	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2008): CCD-0804-PR-0034 - A 48-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, 2-arm parallel group study, comparing the efficacy of FOSTER TM for maintenance and reliever versus fixed-dose FOSTER TM for maintenance + salbutamol as reliever in asthmatics ≥ 18 years of age - EU-CTR (2008-004671-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004671-22	A3
54	2010-024384-40	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2011): CCD-1015-PR-0055 - A single-dose, open-label, randomized, 2-way crossover, clinical pharmacology study of four inhalations of CHF 1535 100/6 NEXT DPI® (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 μ g plus formoterol fumarate 6 μ g) versus the same dose of CHF 1535 100/6 pMDI both administered with charcoal block. - EU-CTR (2010-024384-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024384-40	A3
55	2018-003113-17	The Medicines Evaluation Unit (MEU) Ltd. (Investigator led study) (2018): MEU17/361 - A randomised, open label 2-way cross-over study to compare the effects of inhaled Beclometasone/Formoterol/Glycopyrronium (TRIMBOW) pMDI to Beclometasone/Formoterol (FOSTAIR) pMDI on hyperinflation and expiratory flow limitation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - EU-CTR (2018-003113-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003113-17	A1
56	2019-002744-24	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2019): CLI-05993AA1-21 - A phase IV, open label, multicentre, randomised, 2-way cross-over exploratory clinical trial comparing a fixed combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium administered via pMDI (TRIMBOW®) and a fixed combination of fluticasone furoate plus vilanterol administered via DPI (RELVAR® ELLIPTA®) on lung stiffness reduction assessed through area under the reactance curve (AX) using forced oscillation technique (FOT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - EU-CTR (2019-002744-24). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002744-24	A1
57	2009-010434-22	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2009): CCD-0902-PR-0013 - A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, 2-WAY CROSS-OVER, CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF CHF 1535 50/6 HFA pMDI (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 50 μ g PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 μ g) USING THE AEROCHAMBER PLUS TM SPACER DEVICE VERSUS THE FREE COMBINATION OF BECLOMETHASONE HFA pMDI AND FORMOTEROL HFA pMDI AVAILABLE ON THE MARKET USING THE AEROCHAMBER PLUS TM	A1

		SPACER DEVICE IN ASTHMATIC CHILDREN - EU-CTR (2009-010434-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010434-22	
58	2007-004377-26	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2008): FB/PS/14/172/07 - Effect of fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF), as reliever, upon exhaled nitric oxide in asthma. FENOMENO study (Fractional Exhaled Nitric Oxide-Multiple Expiration flow of NO). A single-centre, placebo controlled, randomized, double blind, cross-over study - EU-CTR (2007-004377-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004377-26	A3
59	2010-023637-29	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2011): CCD-1012-PR-0051 - A SINGLE CENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-WAY CROSS OVER STUDY TO COMPARE SAFETY ASSESSED BY KNEMOMETRY AND URINARY CORTISOL MEASUREMENTS OF CHF1535 50/6 pMDI (FIXED COMBINATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AND FORMOTEROL FUMARATE) AND THE FREE COMBINATION OF LICENSED BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AND FORMOTEROL FUMARATE IN ASTHMATIC CHILDREN ALREADY TREATED WITH INHALED CORTICOSTEROIDS - EU-CTR (2010-023637-29). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023637-29	A3
60	2007-000522-46	Chiesi Farmaceutici S.p.A (2007): CCD-0606-PR-0019 - A 12-WEEK, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY (OPEN LABEL FOR THE SPACER GROUP), 3-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND THE SAFETY OF CHF 1535 HFA pMDI (BDP/FF 100/6 µg per actuation) 2 PUFFS BID VERSUS BDP HFA pMDI (250 µg per actuation) 2 PUFFS BID, IN ADOLESCENT PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PERSISTENT ASTHMA - EU-CTR (2007-000522-46). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000522-46	A3
61	2006-002489-20	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2006): DM/PR/033011/005/05 - A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF "FIXED COMBINATION" BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI WITH HFA-134a PROPELLANT (CHF 1535) VERSUS FIXED COMBINATION BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL DPI (SYMBICORT® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) VERSUS FORMOTEROL DPI (OXIS® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) IN PATIENTS WITH STABLE	A1

		SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) - EU-CTR (2006-002489-20). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002489-20	
62	2013-003127-11	Novartis Pharma Services AG (2014): CQVA149A3401 - A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen - EU-CTR (2013-003127-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11	A1
63	2006-002094-46	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2006): FB/PS/14/160/06 - in asthmatic patients - EU-CTR (2006-002094-46). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002094-46	A3
64	2012-001134-33	Universitätsklinikum Ulm (2012): iCHF - Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ferric Carboxymaltose Versus Placebo in Patients with Congestive Heart Failure - EU-CTR (2012-001134-33). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001134-33	A1
65	2014-001442-16	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2014): CCD-05993AB1-02 - ON LOW-MEDIUM DOSE OF INHALED CORTICOSTEROIDS - EU-CTR (2014-001442-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001442-16	A3
66	2008-001850-42	The Heart Centre, Rigshospitalet (2008): MSC3 - Autolog mesenkymal stromal cellebehandling af patienter med hjertesvigt. - EU-CTR (2008-001850-42). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001850-42	A7
67	2005-004487-22	Bio-Medisinsk Innovasjon AS (2005): BMI 001 / SMR-1389 - A Proof of Biological Efficacy Study Assessing the Potential of Piboserod a Specific 5-HT4 Antagonist for the Treatment of Symptomatic Congestive Heart Failure in stable outpatients NYHA class II-III on top of Usual Evidence Based Pharmacological treatment - EU-CTR (2005-004487-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004487-22	A1
68	2005-005857-23	CHIESI (2006): MC/PR/033011/003/05 - DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, MONOCENTRIC CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF CHF 1535 MDI OR SERETIDE DPI ON LUNG HYPERINFLATION AND EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH COPD A PILOT STUDY - EU-CTR (2005-005857-23).	A1

		[Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005857-23	
69	2006-005349-13	CHIESI (2007): MC/PR/033011/005/06 - PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTRE, ACTIVE DRUG CONTROLLED, PARALLEL GROUP DESIGN CLINICAL TRIAL OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 400 MCG FORMOTEROL 24 MCG FOSTER PMDI VIA HFA-134A VS. FLUTICASONE PROPIONATE 500 MCG SALMETEROL XINAFOATE 100 MCG DPI SERETIDE DISKUS IN THE 6 MONTHS STEP DOWN TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH CONTROLLED ASTHMA - EU-CTR (2006-005349-13). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005349-13	A1
70	2009-017711-15	Martini Ziekenhuis Groningen (2011): pdchf1 - SYMPTOMATIC IMPROVEMENT BY PERITONEAL DIALYSIS IN PATIENTS WITH END STAGE CONGESTIVE HEART FAILURE - EU-CTR (2009-017711-15). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017711-15	A1
71	2013-005268-25	CHIESI FARMACEUTICI SPA (2014): CCD-05993AA1-09 - A MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-WAY CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF GLYCOPYRROLATE BROMIDE ADMINISTERED VIA PMDI (CHF 5259), FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - EU-CTR (2013-005268-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005268-25	A1
72	2006-005557-30	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2006): FB/PS/14/165/06 - In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients - EU-CTR (2006-005557-30). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005557-30	A1
73	2004-000718-37	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2004): RA/PR/033001/005/04 - Double blind, double dummy, multinational, multicenter, parallel-group design clinical trial of superiority of CHF 1535 1 puff in a b.i.d regimen administered via an HFA-propellant-pMDI versus a double equivalent dose of Beclomethasone Dipropionate in b.i.d regimen administered via an CFC-propellant-pMDI in a 12 week treatment period of mild to moderate persistent asthma in adults patients. - EU-CTR (2004-000718-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000718-37	A3

74	2009-015834-31	Novartis Pharma Services AG (2009): CLCZ696B2314 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - EU-CTR (2009-015834-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015834-31	A1
75	2015-002673-38	Novartis Pharma Services AG (2015): CRLX030A2211 - A multicenter, randomized, double-blind, crossover placebo-controlled Phase II study to assess the effect of serelaxin versus placebo on high sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) release in patients with chronic heart failure after exercise when used in addition to standard of care - EU-CTR (2015-002673-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002673-38	A1
76	2015-000558-40	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2015): CCD-06302AA1-01 - A multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled, incomplete block, 3-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of 4 doses of glycopyrronium bromide DPI in moderate to severe patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - EU-CTR (2015-000558-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000558-40	A1
77	2011-001331-22	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2011): CCD-1011-PR-0059 - A FIRST IN HUMAN CLINICAL STUDY ON THE SAFETY AND TOLERABILITY OF TWO ESCALATING SINGLE DOSES OF CHF 5633 (SYNTHETIC SURFACTANT) IN PRETERM NEONATES WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME - EU-CTR (2011-001331-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001331-22	A1
78	2015-005548-32	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2016): CCD-06001AA1-01 - A 24-WEEK, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO AND ACTIVE CONTROLLED, PARALLEL GROUP, DOSE RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF 4 DOSES OF CHF 6001 DPI IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON A BACKGROUND THERAPY. - EU-CTR (2015-005548-32). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005548-32	A1
79	2012-000039-22	CHIESI (2012): CCD-1113-PR-0074 - AN OPEN LABEL PLACEBO STUDY TO ASSESS THE INHALATION PROFILE OBTAINED BY ACOUSTIC MONITORING IN ASTHMATIC PATIENTS USING THE NEXTHALER DRY POWDER INHALER (DPI) DEVICE. - EU-CTR (2012-000039-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A4

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000039-22	
80	2010-024270-19	CHIESI (2011): CCD-1014-PR-0053 - A Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple Dose Regimens of CHF 5074 (200, 400, 600 mg/day for up to 12 Weeks) and to Explore the Effects on Potential Markers of Clinical Efficacy in Patients with Mild Cognitive Impairment - EU-CTR (2010-024270-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024270-19	A1
81	2005-002195-15	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2005): RA/PR/033009/004/04 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, PLACEBO AND ACTIVE (FORMOTEROL 12µg B.I.D.) CONTROLLED STUDY FOLLOWED BY A 3-WEEK OPEN LABEL EXTENSION (TO EITHER CHF4226 2µg Q.D. OR FORMOTEROL 12µg B.I.D. IN A 2:1 RATIO) FOR THE EVALUATION OF SAFETY AND TOLERABILITY - EU-CTR (2005-002195-15). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002195-15	A3
82	2006-000038-11	CHIESI Farmaceutici S.p.A (2006): RA/PR/033012/002/05 - EVALUATION OF THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF THE CONCURRENT ADMINISTRATION OF CHF 4226 HFA pMDI AND EXTRAFINE BUDESONIDE HFA pMDI, BOTH GIVEN ONCE OR TWICE DAILY (2µg + 200µg qd or 1µg + 100µg bid) OVER AN 8-WEEK RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TREATMENT PERIOD IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE PERSISTENT ASTHMA AND PRESENTING WITH SYMPTOMS ON EXISTING INHALED CORTICOSTEROID THERAPY. - EU-CTR (2006-000038-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000038-11	A3
83	2007-000764-25	Pharmacosmos A/S (2007): P-CHF-01 - A non-comparative open-label study of Iron Oligosaccharide in CHF patients with iron deficiency (either absolute or functional) anaemia and a need for parenteral iron. - EU-CTR (2007-000764-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000764-25	A1
84	2015-005550-35	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2016): CCD-06001AA1-10 - A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, REPEATED DOSE, THREE-WAY CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACODYNAMICS, PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF TWO DOSES OF CHF 6001 DPI IN SUBJECTS WITH MODERATE, SEVERE COPD. - EU-CTR (2015-005550-35). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005550-35	A1

85	2015-003075-30	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2018): CCD-06297AA1-01 - A randomised, double-blind, placebo-controlled study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of CHF 6297 after single and repeated ascending doses in healthy male subjects followed by a repeated dose in COPD patients and a 2-way, crossover, double-blind, placebo-controlled, repeated dose part to investigate the anti-inflammatory effect of CHF 6297 after Lipopolysaccharide (LPS) challenge in healthy male subjects. - EU-CTR (2015-003075-30). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003075-30	A3
86	2016-000473-20	Novartis Pharma services AG (2016): CLCZ696B3402 - A prospective evaluation of natriuretic peptide based referral of CHF patients in primary care - EU-CTR (2016-000473-20). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000473-20	A1
87	2005-005278-59	Amgen Inc. (2006): 20050222 - Systolic Dysfunction and Anemia. - EU-CTR (2005-005278-59). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005278-59	A1
88	2018-003548-22	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2019): CLI-06532AA1-01 - A 52 week, randomised, double blind, multinational, multicentre, 4-arm parallel group trial to assess the efficacy and safety of 3 doses of CHF 6532 (10, 25 or 50 mg BID) compared to placebo on top of standard of care in subjects with uncontrolled severe eosinophilic asthma. - EU-CTR (2018-003548-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003548-22	A3
89	2010-020352-59	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2010): GHF112670 - A multi-center, placebo-controlled study to evaluate the safety of GSK716155 and its effects on myocardial metabolism, myocardial function, and exercise capacity in patients with NYHA Class II/III congestive heart failure. - EU-CTR (2010-020352-59). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020352-59	A1
90	2012-001005-25	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2012): CCD-1201-PR-0079 - A randomised, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled, three-way crossover study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of 28-day inhaled CHF 6001 DPI (1200microgrammes daily) in subjects with COPD - EU-CTR (2012-001005-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001005-25	A1
91	2011-003249-16	University Hospital of Antwerp (2011): PML_DOC_1102 - OPEN-LABEL, PROSPECTIVE EXPLORATORY STUDY TO ASSESS THE EFFECTS OF FORMOTEROL AND BECLOMETASONE DIPROPIONATE COMBINATION THERAPY USING A DPI DEVICE ON CENTRAL AND PERIPHERAL AIRWAY DIMENSIONS IN ASTHMATIC	A3

		PATIENTS. - EU-CTR (2011-003249-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003249-16	
92	2013-004704-19	King's College Hospital NHS Foundation Trust (2015): 3200 - Part Mechanistic. - EU-CTR (2013-004704-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004704-19	A1
93	2015-005551-27	Chiesi Farmaceutici (2017): CCD-06366AA1-01 - A First in Human Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Single Ascending Doses in Healthy Male Volunteers and Repeated Ascending Dose in Asthmatic Patients Followed by a 3-Way Cross-Over, Placebo-Controlled, Single-Dose in COPD Patients to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CHF6366 - EU-CTR (2015-005551-27). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005551-27	A1
94	2007-000490-40	Solvay Pharmaceuticals GmbH (2008): S320.2.003 - Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Sequential Cohort Study to Evaluate the Effect of SLV320 in Addition to Chronic Furosemide Treatment on Renal Function in Subjects with Congestive Heart Failure and Impaired Renal Function. - EU-CTR (2007-000490-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000490-40	A1
95	2004-001252-36	Chiesi Farmaceutici SpA (2005): DM/PR/7401/009/03 - DOUBLE BLIND, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF CHF 1521 (FIXED COMBINATION OF MANIDIPINE AND DELAPRIL) VS LOSARTAN 50 MG AND HYDROCHLOROTHIAZIDE 12.5 MG IN TYPE 2 DIABETIC HYPERTENSIVE PATIENTS - EU-CTR (2004-001252-36). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001252-36	A1
96	2006-000531-10	Chiesi Pharmaceuticals Inc. (2006): US/PR/033009/001/05 - A Randomized, Controlled, 14-Treatment Day, Multicenter Study to Determine the Optimal Efficacious and Safe Dose of CHF 4226 in a Metered Dose Inhaler in Treating Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - EU-CTR (2006-000531-10). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000531-10	A1
97	2008-004488-20	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE (2010): FURO-HGUA-08/01 - Ensayo clínico en fase IV, multicéntrico, controlado, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de 3 pautas de administración de furosemida en pacientes con descompensación aguda moderada-severa de insuficiencia cardíaca crónica (Multicentric, controlled, randomized phase IV clinical trial to evaluate clinical efficacy and safety of three different dosing schedules of	A1

		furosemide in patients with moderate to severe decompensation of congestive heart failure) - EU-CTR (2008-004488-20). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004488-20	
98	2007-001994-27	Netherlands Heart Foundation (2007): 2006B180 - The effect of beta-adrenergic receptor blockade on sympathetic activity and coagulation in patients with heart failure (BACH-F study) - EU-CTR (2007-001994-27). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001994-27	A1
99	2018-001345-14	Ziekenhuis Oost-Limburg Autonome Verzorgingsinstelling (2018): ZOLCAR17001 - A multi-center, randomized, double-blind, phase IV clinical trial on the diuretic effects of Acetazolamide (Diamox ®) in patients with Decompensated heart failure and Volume Overload. - EU-CTR (2018-001345-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001345-14	A1
100	2007-002809-48	Imperial College London and Imperial College Healthcare NHS Trust (2013): CRO782 - Investigation of the safety and feasibility of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with chronic heart failure and a left ventricular assist device - EU-CTR (2007-002809-48). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002809-48	A1
101	2007-000774-23	Chiesi Farmaceutici S.p.A (2011): CCD-0701-PR-0020 - A MONOCENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, 3-WAY, CROSS-OVER CLINICAL STUDY - EU-CTR (2007-000774-23). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000774-23	A3
102	2016-004600-53	WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG (2017): RBK03-16-00389 - MACH 2 - Magnesium orotate in severe congestive heart failure - Part 2 - EU-CTR (2016-004600-53). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004600-53	A1
103	2016-000126-19	Stealth BioTherapeutics Inc. (2016): SPIHF-204 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Cardiac and Renal Effects of Short Term Treatment with Elamipretide in Patients Hospitalized with Congestion due to Heart Failure - EU-CTR (2016-000126-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000126-19	A1
104	2007-006609-25	Julius Maximilians Universität Würzburg (2008): MOOD-HF - Effects of selective serotonin re-uptake inhibition on morbidity, mortality and mood in Depressed Heart Failure patients - EU-CTR (2007-006609-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006609-25	A1
105	2010-018937-23	Medisch Spectrum Twente (2010): SD-QVAR - The predictive value of the acute effect of beclomethasone on	A3

		a mannitol challenge test for the outcome of longterm treatment with beclomethasone - EU-CTR (2010-018937-23). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018937-23	
106	2009-017011-16	University Federico II (2011): 00000000000000000000 - Treatment of the low IGF-1 syndrome associated with Chronic Heart Failure: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study - EU-CTR (2009-017011-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017011-16	A1
107	2006-005689-38	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2007): CCD-0604-PR-0018 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, PLACEBO AND ACTIVE (FORMOTEROL 12µg B.I.D.) CONTROLLED, EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY STUDY. - EU-CTR (2006-005689-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005689-38	A3
108	2010-018668-18	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2010): CCD-0916-PR-0032 - (GLYCO 2) - EU-CTR (2010-018668-18). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018668-18	A1
109	2018-000916-75	RECARDIO Inc. (2018): REC-DUT-002 - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Combination with Filgrastim in Early Recovery Post-Myocardial Infarction - EU-CTR (2018-000916-75). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000916-75	A1
110	2008-001773-15	Chiesi Farmaceutici SpA (2008): CCD-0803-PR-0031 - A single centre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-and active-controlled, 3-way cross-over study to evaluate the 24 hour FEV1 profile of a single dose of CHF 5188 pMDI (400/4 mcg QD) (fixed combination budesonide/carmoterol 200/2 mcg) in adults patients with moderate or severe persistent asthma - EU-CTR (2008-001773-15). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001773-15	A3
111	2004-000140-25	Procter & Gamble Pharmaceuticals (2005): 2003141 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-group, Placebo-Controlled Study of 2 mg/kg Bolus Plus 24-hour 0.05 mg/kg/hr Infusion Pexelizumab in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass (PRIMO-CABG II) - EU-CTR (2004-000140-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000140-25	A1
112	2008-005325-10	VU University Medical Center (2008): DC2008exe001 - The effect of exenatide compared to insulin glargine on cardiac function and metabolism in type 2 diabetic patients with congestive heart failure (NYHA II): a randomized-controlled trial - EU-CTR (2008-005325-10). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005325-10	
113	2006-005767-26	The Department of Calcium- and Bone-metabolic Diseases (2007): 2006-KarviD-II - The effect of calcium and vitamin D on the heartmusclefunction - EU-CTR (2006-005767-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005767-26	A1
114	2009-017240-14	ASOCIACION GALLEGA DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTITAL (E.I.G.A.) (2012): 2010/109 - EFFICACY OF BECOMETASONE DIPROPIONATE ON MICROSCOPIC COLITIS - EU-CTR (2009-017240-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017240-14	A1
115	2006-000512-25	CHIESI (2007): MC/PR/033011/004/05 - DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, MONOCENTRIC CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF CHF 1535 MDI OR SERETIDE DPI ON BIOLOGICAL AND FUNCTIONAL MARKERS OF SMALL AIRWAYS IN PATIENTS WITH ASTHMA: A PILOT STUDY - EU-CTR (2006-000512-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000512-25	A3
116	2016-003968-39	University of Dundee/NHS Tayside (2018): 2015CA02 - Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in diabetic patients with chronic heart failure. - EU-CTR (2016-003968-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003968-39	A1
117	2010-019986-27	ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO (2010): RESPIRO - Breathing disorders in heart failure: high altitude hypoxia as a model to define diagnostic tools, therapeutic strategies and gender related differences. - EU-CTR (2010-019986-27). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019986-27	A1
118	2011-000301-45	Bayer HealthCare AG (2011): BAY94-8862/14563 - spironolactone (Part B) - EU-CTR (2011-000301-45). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000301-45	A1
119	2011-001117-13	Celyad SA (2012): C3BS-C-11-01 - Efficacy and Safety of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cardiopoietic Cells (C3BS-CQR-1) for the Treatment of Chronic Advanced Ischemic Heart Failure - EU-CTR (2011-001117-13). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001117-13	A1
120	2015-005663-17	Samsung Bioepis Co., Ltd. (2016): SB3-G31-BC-E - A Long-term Follow-up Study for Cardiac Safety in the Patients with HER2 Positive Early or Locally Advanced Breast Cancer Who Have Completed the SB3-G31-BC - EU-CTR (2015-005663-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005663-17	A1

121	2009-015638-31	University Medical Center Groningen (2009): VitD-CHF - An open-label, blinded-endpoint, randomized, prospective trial investigating the effects of vitamin D administration on plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure. - EU-CTR (2009-015638-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015638-31	A1
122	2011-001695-19	Vifor (International) Inc. (2011): FER-CARS-05 - A Randomised, Double-blind Controlled Phase 4 Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravenous Ferric Carboxymaltose with Placebo in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency - EU-CTR (2011-001695-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001695-19	A1
123	2005-002306-39	Otsuka Maryland Research Institute, Inc. (2005): 156-03-236 - Worsening Congestive Heart Failure - EU-CTR (2005-002306-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002306-39	A1
124	2010-020041-27	Dept of Endocrinology O106, Herlev Hospital (2010): 15166.4 - Liothyronin (T3) og hjertesvigt - EU-CTR (2010-020041-27). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020041-27	A7
125	2018-001277-24	VU University Medical Center (VUmc) (2019): CARMRUSMI20180323 - Microvascular Recovery in Acute MI, a single center, prospective, randomized, single blind parallel-group comparison of sonothrombolysis versus standard of care performed after (post) coronary reperfusion (primary PCI). - EU-CTR (2018-001277-24). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001277-24	A1
126	2006-002657-71	AtheroGenics, Inc. (2006): AGI-1067-051 - FOCUS - Follow up Of Clinical Outcomes: The Long-term AGI-1067 Plus Usual Care Study - EU-CTR (2006-002657-71). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002657-71	A1
127	2005-002109-22	Medical University of Vienna (2005): 02/05/Hü - Comparative Effects of Telmisartan and Candesartan on glucose metabolism in patients with chronic heart failure - EU-CTR (2005-002109-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002109-22	A1
128	2008-005012-41	Novartis Pharma Services AG (2010): CLAF237A23118 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure. - EU-CTR (2008-005012-41). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41	A1
129	2004-000142-20	Procter & Gamble Pharmaceuticals (2004): 2003056 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-group, Placebo-Controlled Study of Pexelizumab in Patients	A1

		with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention - EU-CTR (2004-000142-20). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000142-20	
130	2018-000889-11	Department of Medical Sciences, Uppsala Universitet (2020): MINOCA-BAT_4.0 - Randomized Evaluation of Beta Blocker and ACE-Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Treatment in MINOCA patients - MINOCA-BAT - EU-CTR (2018-000889-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000889-11	A1
131	2011-002236-92	Maatschap cardiologie Isala klinieken Zwolle (2011): 9151 - Dopamine on top of standard treatment for patients with exacerbation of Heart Failure, at home situation - EU-CTR (2011-002236-92). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002236-92	A1
132	2007-003060-22	DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH (2008): DSE-866-45 - A 24-week multicentre, randomised, double blind, controlled, parallel group non-inferiority study to assess the efficacy and safety of olmesartan medoxomil versus candesartan cilexetil in patients with symptomatic heart failure (NYHA II-IV) - EU-CTR (2007-003060-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003060-22	A1
133	2008-001503-26	Vifor Pharma - Vifor (International) AG (2008): FER-CARS-03 - (EFFICACY-HF) - EU-CTR (2008-001503-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001503-26	A1
134	2010-021263-33	Sykehuset i Vestfold HF (2010): 3001101 - PERIOPERATIVE LEVOSIMENDAN INFUSION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE UNDERGOING NON-CARDIAC SURGERY: A PROSPECTIVE, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY - EU-CTR (2010-021263-33). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021263-33	A1
135	2011-000603-40	Vifor (International) Inc. (2011): FER-CARS-04 - Multicentre, prospective, randomised, 2-arm study to assess the impact of ferric carboxymaltose on exercise capacity in chronic heart failure patients with iron deficiency - EU-CTR (2011-000603-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000603-40	A1
136	2012-001700-37	Celladon Corporation (2012): CELL-004 - A Phase 2b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intracoronary Administration of MYDICAR® (AAV1/SERCA2a) in Subjects with Heart Failure - EU-CTR (2012-001700-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001700-37	
137	2013-002781-39	Novartis Pharma Services AG (2014): CRLX030A2209 - Prospective, Double-Blind, Multicenter Study Evaluating the Safety of Repeat Doses of IV Serelaxin in Subjects with Chronic Heart Failure - EU-CTR (2013-002781-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002781-39	A1
138	2017-004072-59	Boehringer-Ingelheim Espana, S.A. (2018): 1245-0167 - A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on Exercise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) (EMPERIAL preserved) - EU-CTR (2017-004072-59). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004072-59	A1
139	2005-001558-26	GlaxoSmithKline, S.A. (2005): ADG103440 - A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF ORAL GW677954 CAPSULES 2.5mg, 5mg, 10mg AND 20mg A DAY FOR WEEKS IN OVERWEIGHT DYSLIPIDAEMIC SUBJECTS - EU-CTR (2005-001558-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001558-26	A1
140	2007-001219-44	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2009): 1123.28 - STREAM - Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction - EU-CTR (2007-001219-44). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001219-44	A1
141	2006-002403-13	PDL BioPharma Inc (2006): Ularitide-1502 - A Phase 3, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study of Ularitide in the Treatment of Subjects with Acute Decompensated Heart Failure - EU-CTR (2006-002403-13). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002403-13	A1
142	2013-000262-11	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2013): CCD_01535BC1_01 - An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler® Dry Powder Inhaler (DPI) Device. - EU-CTR (2013-000262-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000262-11	A1
143	2006-000907-41	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2006): DM/PR/3301/003/05 - 12 microgram per actuation in 5- to 12-year-old children with persistent moderate to severe asthma - EU-CTR (2006-000907-41). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000907-41	A1

144	2008-007881-45	University Medical Center Groningen (2008): SPP100ANL02T - A double-blind, placebo-controlled, randomized trial investigating the safety and efficacy of Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction - EU-CTR (2008-007881-45). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007881-45	A1
145	2014-000269-27	German Foundation for Chronically Ill (2014): DSCK101 - Efficacy and tolerance of Beta Blocker and Procpralan uptitration in chronic heart failure patients under telemedical control: €ž70 bpm on day 28€œ - EU-CTR (2014-000269-27). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000269-27	A3
146	2014-002742-42	University of Dundee/ NHS Tayside (2015): 2013DM19 - Research into the Effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular Remodelling in patients with heart failure and diabetes Mellitus - EU-CTR (2014-002742-42). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	A1
147	2004-000442-21	Solvay Pharmaceuticals GmbH (2005): S320.2.002 - A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center, parallel group, single dose study to evaluate cardiac hemodynamics and safety during right heart catheterization of three iv doses of SLV320 in subjects with congestive heart failure requiring diuretic treatment. - EU-CTR (2004-000442-21). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000442-21	A1
148	2017-002049-31	Heart Center, Department of Cardiology, Rigshospitalet (2017): 15052017 - Effect of Levosimendan or Placebo on Exercise Capacity and hemodynamics in Patients with Advanced Chronic Heart Failure (LOCO-CHF trial) - EU-CTR (2017-002049-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002049-31	A1
149	2009-009657-19	Ikaria, Inc. (2009): S201 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of IK-1001 to evaluate safety, population pharmacokinetics and proof-of-concept efficacy for reduction of ischemia-reperfusion mediated cardiac injury in subjects undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. - EU-CTR (2009-009657-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009657-19	A1
150	2012-003923-39	Tayside Medical Science Centre (2013): ANDA3 - Pilot study to evaluate whether treating persistent small airway dysfunction with extra-fine HFA-Beclometasone results in improved asthma control. - EU-CTR (2012-003923-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003923-39	A3
151	2005-005709-50	Cardiology, University of Frankfurt (2006): 1122005 - Extracorporeal shock wave therapy for induction of therapeutic neovascularization and homing of bone	A1

		marrow progenitor cells in patients with chronic ischemic heart disease - EU-CTR (2005-005709-50). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005709-50	
152	2007-001953-24	University of Dundee (2007): WON001 - "Metformin in Insulin Resistant LV Dysfunction, a double-blind, placebo-controlled trial" - EU-CTR (2007-001953-24). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001953-24	A3
153	2015-004632-35	Novartis Pharma GmbH (2016): CLCZ696BDE01 - A randomized, double-blind, active-controlled study to assess the effect of LCZ696 compared with enalapril to improve exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). - EU-CTR (2015-004632-35). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004632-35	A1
154	2016-003839-38	Bayer AG (2016): BAY1067197/15128 - A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel group, double blind, dose-finding Phase II trial to study the efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the oral partial adenosine A1 receptor agonist neladenoson bialanate over 20 weeks in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction - EU-CTR (2016-003839-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003839-38	A1
155	2011-001292-39	Institut de Recherches Internationales Servier (2011): CL2-16257-090 - A randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled, phase II/III dose-finding study with a PK/PD characterisation and a 1 year efficacy/safety evaluation. - EU-CTR (2011-001292-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001292-39	A5
156	2014-001458-40	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2015): BO29159 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM SAFETY STUDY OF HERCEPTIN® SC IN COMBINATION WITH PERJETA® AND DOCETAXEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2 ⁺ POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER (METASTATIC OR LOCALLY RECURRENT) - EU-CTR (2014-001458-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001458-40	A1
157	2010-020376-37	Trevena, Inc. (2011): CP120027.2001 - Patients with Stable Heart Failure - EU-CTR (2010-020376-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020376-37	A1
158	2012-001689-13	Institut de Recherches Internationales Servier (2012): CL3-16257-098 - dysfunction. A 6 to 12-month randomised double blind parallel groups multicentre study. - EU-CTR (2012-001689-13). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A3

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001689-13	
159	2013-003000-39	Institut de Recherches Internationales Servier (2014): CL2-38844-010 - controlled, international multicentre study - EU-CTR (2013-003000-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003000-39	A3
160	2009-014940-12	Institut de Recherches Internationales Servier (2010): CL2-44121-006 - Evaluation of the anti-arrhythmic effects of 3 oral dosages of S 44121 versus placebo in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction at risk for ventricular arrhythmia. A 12-week, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled, international multicentre study. - EU-CTR (2009-014940-12). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014940-12	A1
161	2018-004058-11	Rhythm Pharmaceuticals, Inc. (2019): RM-493-023 - A Phase 3 trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity - EU-CTR (2018-004058-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004058-11	A1
162	2008-004104-31	Novartis Pharma Services AG (2009): CSPP100F2301 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of both aliskiren monotherapy and aliskiren/enalapril combination therapy compared to enalapril monotherapy, on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (NYHA Class II - IV) - EU-CTR (2008-004104-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004104-31	A1
163	2015-002168-17	Bayer HealthCare AG (2015): BAY94-8862/16275 - A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone compared to eplerenone on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction after recent heart failure decompensation and additional risk factors, either type 2 diabetes mellitus or chronic kidney disease or both. - EU-CTR (2015-002168-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002168-17	A1
164	2006-001090-23	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2006): STH14394 - Testosterone therapy as an adjunct to exercise rehabilitation: effects on exercise capacity, inflammatory markers and quality of life in hypogonadal males with chronic heart failure. - EU-CTR (2006-001090-23). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001090-23	A1
165	2009-013759-32	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2009): CCD-0909-PR-0020 - A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-	A3

		CONTROLLED, 3 WAY CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT ON TROUGH FEV1 AFTER 4 WEEKS TREATMENT WITH CHF 5188 pMDI QD (FIXED COMBINATION BUDESONIDE / CARMOTEROL) IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE PERSISTENT ASTHMA - EU-CTR (2009-013759-32). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013759-32	
166	2004-004801-11	Zealand Pharma A/S (2005): 04-081 - A Phase II, Multicenter, Double-Blind, Efficacy, Safety, and Tolerability Study of ZP120 Administered as Short Term I.V. Infusion as Add-On Therapy in Patients with Subacute Decompensated Chronic Heart Failure NYHA Class III-IV Treated with Furosemide - EU-CTR (2004-004801-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004801-11	A1
167	2012-000788-26	NHS Grampian, Aberdeen Royal Infirmary (2012): 3/085/11 - The Effects of Inorganic Nitrite on cardiac and skeletal muscle: Physiology, Pharmacology and Therapeutic Potential in patients with Chronic Heart Failure - EU-CTR (2012-000788-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000788-26	A1
168	2019-003351-11	GPRI (2019): GPRI-19102-TRA - Triple therapy effectiveness in COPD patients with characteristics of asthma: A pragmatic Primary Care trial - The TRACKER trial - EU-CTR (2019-003351-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003351-11	A1
169	2010-020540-34	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE POLICLINICO CONSORZIALE (2010): LEVOTIROXINA - Single centre randomized study to evaluate the effect of Levothyroxine on cardiac function in patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism - EU-CTR (2010-020540-34). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020540-34	A1
170	2012-005592-13	King's College Hospital NHS Foundation Trust (2013): FERRICHFII - Mechanisms of Exercise Benefit with Intravenous Iron in Chronic Heart Failure: The Ferric Iron in Heart Failure (FERRIC HF) II Trial - EU-CTR (2012-005592-13). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005592-13	A1
171	2012-001483-29	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2012): CCD-1202-PR-0080 - A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, THREE-WAY CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AFTER ALLERGEN CHALLENGE, SAFETY, AND TOLERABILITY OF TWO DOSES OF INHALED CHF6001 DPI AFTER 9 DAYS OF TREATMENT IN ADULT PATIENTS WITH ASTHMA. - EU-CTR (2012-001483-29). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A3

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001483-29	
172	2011-002468-26	Allan Flyvbjerg (2011): DKprotokol(LIVE)v5 - Liraglutide in chronic heart failure. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the effect of Liraglutide on left VEntricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes (The LIVE-study). - EU-CTR (2011-002468-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002468-26	A1
173	2012-005559-17	Rosa Herrera Castro (2013): ACA-SPAI-12-07 - Hemodynamic consequences of isobaric levobupivacaine versus hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in patients over 65 years, underwent hip surgery - EU-CTR (2012-005559-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005559-17	A1
174	2010-018374-20	Cardiome UK Limited (2010): 6517-CL-0020 - A Phase 3b Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vernakalant Hydrochloride Injection in Patients with Recent Onset Symptomatic Atrial Fibrillation - EU-CTR (2010-018374-20). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018374-20	A1
175	2017-003113-26	ROSA HERRERA CASTRO (2018): CoLeBu - Hemodynamic safety of isobaric levobupivacaine versus isobaric bupivacaine for spinal anesthesia in patients over 65 years, underwent hip surgery. - EU-CTR (2017-003113-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003113-26	A1
176	2004-000755-41	Chiesi Farmaceutici S.p.A (2004): RA/PR/3301/010/03 - A three-month, double-blind, double dummy, parallel group, controlled study comparing the efficacy and safety between 12 µg twice daily of Formoterol-HFA and 12 µg twice daily of Formoterol-DPI (Foradil/Aerolizer) in children with persistent asthma - EU-CTR (2004-000755-41). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000755-41	A1
177	2018-000220-33	Novartis Pharma GmbH (2018): CLCZ696BDE03 - A randomized, double-blind, active-controlled study to assess the effect of sacubitril/valsartan compared with enalapril to improve erectile function in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and erectile dysfunction (ED) - EU-CTR (2018-000220-33). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000220-33	A1
178	2016-000068-40	University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (2016): FAIR-HF2 - Intravenous iron in patients with systolic heart failure and iron deficiency to improve morbidity & mortality - EU-CTR (2016-000068-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000068-40	A1

179	2007-003059-36	Bayer HealthCare AG (2009): Bay 58-2667/12480 - Placebo controlled, randomized, double-blind, multi-center, multinational Phase IIb study to investigate the efficacy and tolerability of BAY 58-2667 given intravenously in patients with decompensated chronic congestive heart failure - EU-CTR (2007-003059-36). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003059-36	A1
180	2016-003672-47	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2016): CCD-01535BD1-01 - A single dose, randomised, double blind, double dummy, placebo controlled, 3-way crossover clinical study, comparing the onset of relief from methacholine-induced bronchoconstriction with CHF1535 100/6 µg NEXThaler® versus CHF1535 100/6 µg pMDI in asthmatic patients. - EU-CTR (2016-003672-47). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003672-47	A3
181	2011-001588-37	Novartis Pharma Services AG (2011): CRLX030A2202 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the renal hemodynamic effects of RLX030 at a dose of 30 µg/kg/day or placebo infused for 24 hours in subjects with chronic heart failure (CHF). - EU-CTR (2011-001588-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001588-37	A1
182	2005-005887-97	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2006): MO19390 - Open-label study of bevacizumab (AVASTIN®) in combination with platinum-containing chemotherapy as first-line treatment of patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer - EU-CTR (2005-005887-97). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005887-97	A1
183	2004-001109-81	Chiesi Farmaceutici SpA (2004): MC/PR/1405/002/02 - A randomised, controlled with placebo, double blind, double dummy, parallel group study on the therapeutic efficacy and safety of Beclomethasone dipropionate (BDP) in the treatment of patients with post-active Crohn's Ileitis with remission induced by a course of systemic steroid - EU-CTR (2004-001109-81). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001109-81	A1
184	2005-000104-13	Translational Oncology Research International (2005): B-02 - A multicenter, placebo-controlled, double-blind randomised phase II trial of neoadjuvant treatment with single-agent bevacizumab or placebo, followed by six cycles of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC), with or without bevacizumab, in patients with stage II or stage III breast cancer. - EU-CTR (2005-000104-13). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000104-13	A1
185	2004-000134-37	Amgen Inc. (2004): 20010184 - Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy - EU-CTR	A1

		(2004-000134-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000134-37	
186	2016-003604-31	Jose Luis Morales Rull, Institut de Recerca Biomedica Lleida IRB Hospital Arnau de Vilanova Servicio de Medicina Interna (2016): PREFER-HF - therapy in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency. (PREFER-HF) - EU-CTR (2016-003604-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003604-31	A1
187	2009-014769-16	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE NIGUARDA CA`GRANDA (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE) (2009): FO001 - REWORD-HF REverse Worsening Renal function in Decompensated Heart Failure Impact of different therapeutic approaches in patients with cardiorenal syndrome in the setting of acute decompensated congestive heart failure (ADCHF) - EU-CTR (2009-014769-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014769-16	A1
188	2019-003858-85	Medical University Innsbruck (2020): HFIRONT - Randomized double-blind explorative controlled clinical trial analyzing the effects of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure - EU-CTR (2019-003858-85). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003858-85	A1
189	2005-003945-16	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2006): EGF105764 - An open-label, single-arm, multicentre, Phase II study of oral lapatinib in combination with paclitaxel as first-line treatment for ErbB2-amplified metastatic breast cancer patients - EU-CTR (2005-003945-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003945-16	A1
190	2017-005053-37	Jose Luis Morales Rull. Institut de Recerca Biomedica de Lleida (IRB Lleida) (2018): IVOFER-HF - Effect on the functional capacity of treatment with intravenous iron carboxymaltose or oral iron sucrosomial in patients with heart failure with depressed left ventricular ejection fraction and iron deficiency anemia". - EU-CTR (2017-005053-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005053-37	A1
191	2010-024552-28	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust (2012): 1 - BRUISE CONTROL: BRidge or continUe coumadIn for device SurgEry randomized CONTROLled Trial - EU-CTR (2010-024552-28). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024552-28	A1
192	2017-002774-39	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2017): PDY15079 - An Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Arm Trial of the Safety and Pharmacodynamic Activity of Sotagliflozin in Hemodynamically Stable Patients with Worsening Heart Failure - EU-CTR (2017-002774-39). [Zugriff:	A1

		11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002774-39	
193	2012-002742-20	Institut de Recherches Internationales Servier (2013): CL2-16257-101 - An 8-month, randomised double-blind, placebo controlled, international, multicentre study. - EU-CTR (2012-002742-20). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002742-20	A2
194	2008-003698-42	AstraZeneca AB (2008): D1250C00012 - A controlled, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, multicenter study to evaluate efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 compared to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolic events (SEE) in patients with atrial fibrillation (ASSURE-AF) - EU-CTR (2008-003698-42). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003698-42	A1
195	2005-000679-16	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2005): EORTC 06023 - Randomized phase II trial with infliximab (Remicade) in patients with myelodysplastic syndrome and a relatively low risk of developing acute leukemia - EU-CTR (2005-000679-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000679-16	A1
196	2018-004059-18	Bayer AG (2019): 17909 - A Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Active and Placebo Controlled Study of BAY 1753011, a Dual V1a/V2 Vasopressin Receptor Antagonist, in Patients with Congestive Heart Failure: AVANTI Study - EU-CTR (2018-004059-18). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004059-18	A1
197	2006-002529-21	F.Hoffmann-La Roche Ltd (2006): MO19391 - Open-label study of bevacizumab (Avastin®) plus taxane monotherapy or in combination for the first-line treatment of patients with locally recurrent or metastatic breast cancer - EU-CTR (2006-002529-21). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002529-21	A1
198	2005-000604-14	Speedel Pharma Ltd. (2005): SPP301CRD15 - A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group study to assess the effect of the endothelin receptor antagonist avosentan on time to doubling of serum creatinine, end stage renal disease or death in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy - EU-CTR (2005-000604-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000604-14	A1
199	2006-004608-37	Vifor Pharma, Vifor (International) Ltd. (2007): FER-CARS-02 - A randomised double-blind controlled phase III study to compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject®) with placebo in patients with chronic heart failure and iron deficiency. - EU-CTR (2006-004608-37). [Zugriff:	A1

		11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004608-37	
200	2007-007395-42	Biogen Idec Ltd (2009): 160HF301 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess The Effects of Intravenous BG9928 on Body Weight in Subjects with Acute Decompensated Heart Failure and Renal Insufficiency - EU-CTR (2007-007395-42). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007395-42	A1
201	2009-011559-38	Institut de Recherches Internationales Servier (2010): CL2-44121-004 - Evaluation of the effects of 4 oral dosages of S 44121 versus placebo on cardiac function and NT-proBNP in patients with chronic heart failure and left ventricular dysfunction not treated with a beta-blocker. A 12-week, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled, international multicentre study - EU-CTR (2009-011559-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011559-38	A1
202	2016-004062-26	Bayer AG (2017): BAY1067197/17582 - A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel group, double blind, dose-finding Phase II trial to study the efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the oral partial adenosine A1 receptor agonist neladenoson bialanate over 20 weeks in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction - EU-CTR (2016-004062-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004062-26	A1
203	2009-014377-40	Bayer Healthcare AG (2009): Bay 58-2667/14560 - A Placebo Controlled, Randomized, Double-Blind, Fixed-dose, Multicenter, Phase IIb Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of BAY 58-2667 (150 µg/h, 100 µg/h, 50 µg/h) Given Intravenously to Subjects with Acute Decompensated Chronic Congestive Heart Failure (ADHF) - EU-CTR (2009-014377-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014377-40	A1
204	2008-000709-12	Cephalon France (2008): C19562/2037/BC/EU - Prospective, Open-Label, Randomized Study of Combination Therapy of MYOCET® Plus Cyclophosphamide and Trastuzumab Versus Free Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Alone, Each Followed by Docetaxel and Trastuzumab, in Neoadjuvant Setting in Treatment-Naïve Patients With HER2-Positive Breast Cancer - EU-CTR (2008-000709-12). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000709-12	A1
205	2005-004338-42	Bristol Myers Squibb International Corporation (2006): CV185-023 - Coronary Syndrome. - EU-CTR (2005-004338-42). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004338-42	A1

206	2008-003786-20	Solvay Pharmaceuticals, Inc. (2008): S320.2.011 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multi-Center, Dose-Finding Study of SLV320, a Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist, to Evaluate the Effect on Renal Function and Safety in Subjects Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Renal Dysfunction (Reno-Defend 1) - EU-CTR (2008-003786-20). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003786-20	A1
207	2009-014378-16	Bayer Healthcare AG (2009): Bay 58-2667/14663 - A Placebo Controlled, Randomized, Double-Blind, Fixed-dose, Multicenter, Phase IIb Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of Low Dose BAY 58-2667 (25 µg/h, 10 µg/h) Given Intravenously to Subjects with Acute Decompensated Chronic Congestive Heart Failure (ADHF) - EU-CTR (2009-014378-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014378-16	A1
208	2009-011558-16	Institut de Recherches Internationales Servier (2010): CL2-44121-003 - Evaluation of the effects of 4 oral dosages of S 44121 versus placebo on cardiac function and NT-proBNP in patients with chronic heart failure and left ventricular dysfunction. A 12-week, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled, international multicentre study. - EU-CTR (2009-011558-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011558-16	A1
209	2015-002396-18	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-02 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN YOUNG CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO CONGENITAL HEART DISEASE - EU-CTR (2015-002396-18). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002396-18	A1
210	2011-000428-14	Almirall S.A. (2011): M/100977/202 - A PHASE IIA, RANDOMISED, SINGLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 6 WAY COMPLETE CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF 4 DOSES OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH PERSISTENT ASTHMA - EU-CTR (2011-000428-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000428-14	A2
211	2007-002172-34	sanofi-aventis recherche & développement (2007): ACT6795 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, study evaluating the safety and activity of four escalating single doses of AVE0657 in congestive heart failure patients presenting as Cheyne-Stokes Breathing Syndrome - EU-CTR (2007-002172-34). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002172-34	A1

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

212	2006-005437-38	AstraZeneca AB (2006): D1250C00008 - A Controlled, Randomized, Parallel, Multicentre Study to Assess Safety and Tolerability of the Oral Direct Thrombin Inhibitor AZD0837, given as an Extended-release Formulation, in the Prevention of Stroke and Systemic Embolic Events in Patients with Atrial Fibrillation - EU-CTR (2006-005437-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005437-38	A1
213	2017-002429-39	Medical University Innsbruck (2017): Leodor2017 - REPETITIVE LEVOSIMENDAN INFUSIONS FOR PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC HEART FAILURE - EU-CTR (2017-002429-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002429-39	A1
214	2009-017082-39	Bayer Healthcare AG (2010): Bay 58-2667 / 14836 - A Placebo Controlled, Randomized, Double-Blind, Fixed-dose, Multicenter, Phase IIb Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of BAY 58-2667 (50 µg/h, 100 µg/h, 150 µg/h) Given Intravenously to Subjects with Acute Decompensated Chronic Congestive Heart Failure (ADHF) within 12 hours after hospital admission (Pulmonary Artery Catheter eg, Swan-Ganz not required) - EU-CTR (2009-017082-39). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017082-39	A1
215	2007-002816-25	CHIESI (2007): MC/PR/033004/002/06 - Multicentre, multinational, randomised, double blind, double dummy, active drug controlled, parallel group study design clinical trial of the efficacy and tolerability of beclomethasone dipropionate 250 mcg plus salbutamol 100 mcg in HFA pMDI fixed combination vs. beclomethasone dipropionate 250 mcg plus salbutamol 100 mcg in CFC pMDI (Clenil Compositum 250) fixed combination in a 12-week treatment period of adult patients with uncontrolled asthma - EU-CTR (2007-002816-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002816-25	A2
216	2006-002667-33	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2007): 24051 - Phase I/II study on induction chemotherapy followed by chemoradiation with or without lapatinib, a dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor, in patients with locally advanced resectable larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma - EU-CTR (2006-002667-33). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002667-33	A1
217	2018-004591-35	National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (NCI/CTEP) (2018): ADVL1211 - A PHASE 1 STUDY OF XL184 (CABOZANTINIB, IND# 116059) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS, INCLUDING CNS TUMORS - EU-CTR (2018-004591-35). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004591-35	A1

218	2008-001136-12	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI (2008): FARM6YHYW4 - LONG-TERM OXYGEN THERAPY (LTOT) IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC HYPOXEMIA AND CHRONIC HEART FAILURE - EU-CTR (2008-001136-12). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001136-12	A1
219	2008-000872-25	GlaxoSmithKline Biologicals (2008): 106372 - A randomized, observer-blind, active-controlled phase III study to demonstrate the superior efficacy of GSK Biologicals [€] ™ adjuvanted influenza candidate vaccine [GSK2186877A], administered intramuscularly in elderly aged 65 years or above, as compared to Fluarix TM. - EU-CTR (2008-000872-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000872-25	A2
220	2013-001161-16	ROCHE SPA (2013): ML28879 - NATIONAL PHASE IIB PROSPECTIVE, TWO-COHORT NON-RANDOMIZED, MULTI-CENTRE, OPEN LABEL STUDY TO ASSESS THE SAFETY OF SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB AND MOLECULAR BIOMARKERS IN PATIENTS WITH EARLY AND LOCALLY ADVANCED HER2-POSITIVE BREAST CANCER - EU-CTR (2013-001161-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001161-16	A1
221	2007-004326-25	AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA (2007): Shother 2007-004326-25 - SHORT-HER: MULTICENTRIC RANDOMISED PHASE III TRIAL OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY PLUS 3 VS 12 MONTHS OF TRASTUZUMAB IN BREAST CANCER PATIENTS WITH HER2 POSITIVE DISEASE - EU-CTR (2007-004326-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004326-25	A1
222	2014-000155-81	Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust (2014): 1.0 - A parallel group, double-blind, randomised placebo-controlled trial comparing the efficacy and cost-effectiveness of 20mg daily oral modified release morphine (MRM) versus placebo on the intensity of dyspnoea in patients with stable symptomatic chronic heart failure (CHF). - EU-CTR (2014-000155-81). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000155-81	A1
223	2019-001238-32	National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (2019): ADVL1622 - Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors - EU-CTR (2019-001238-32). [Zugriff: 11.12.2020]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32	
224	2010-022183-12	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2010): IEO S564/510 - Phase II study of metronomic oral Vinorelbine plus Bevacizumab as first line treatment for metastatic breast cancer patients - EU-CTR (2010-022183-12). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022183-12	A1
225	2017-005093-19	Akros Pharma Inc. (2018): AT251-G-17-005 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JTT-251 Administered for 24 Weeks to Participants with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - EU-CTR (2017-005093-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005093-19	A1
226	2020-002632-75	CHIESI FARMACEUTICI S.p.A (2020): CLI-050000-04 - Multicenter, open-label, randomised trial to assess the efficacy and tolerability of poractant alfa (porcine surfactant, Curosurf®) in hospitalized patients with SARS-COV-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS) - EU-CTR (2020-002632-75). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002632-75	A1
227	2017-000137-31	VU University Medical Center (2017): 2017-2019 - Pulmonary Hypertension REversal in Clusters of Patients With Identical Pathobiological Substrates. 6-Mercaptopurine Proof-of-Concept Trial - EU-CTR (2017-000137-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000137-31	A1
228	2013-004404-19	Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust (2014): Acadmed18013 - Assess the Effect of 28 Day Treatment with Fostair® pMDI 200/12 on biomarkers of platelet adhesion in Patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. - EU-CTR (2013-004404-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004404-19	A1
229	2015-002335-17	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-01 - FAILURE DUE TO DILATED CARDIOMYOPATHY - EU-CTR (2015-002335-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002335-17	A1
230	2018-002147-28	CELLTRION, Inc. (2018): CT-P16_3.1 - A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study to Compare Efficacy and Safety of CT-P16 and EU-Approved Avastin as First-Line Treatment for Metastatic or Recurrent Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer - EU-CTR (2018-002147-28). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002147-28	A1
231	2009-015878-35	Bayer AG (2010): BAY63-2521/14308 - Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics	A1

		in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction - EU-CTR (2009-015878-35). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015878-35	
232	2012-000128-16	Onyx Therapeutics, Inc. (2012): 2011-003 - A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma - EU-CTR (2012-000128-16). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000128-16	A1
233	2010-021069-63	Amylin Pharmaceuticals, LLC (2010): BCB109(H8O-MC-GWDQ) - A randomized, placebo, controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with Exenatide Once Weekly in patients with type 2 diabetes mellitus - EU-CTR (2010-021069-63). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021069-63	A1
234	2017-001710-28	Incyte Corporation (2017): INCB59872-101 - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB059872 in Subjects With Advanced Malignancies - EU-CTR (2017-001710-28). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001710-28	A1
235	2014-003286-21	University College Dublin (2014): SVUH-UCD-LEAD/CAR/01/2014 - A multicentre, interventional, parallel group, randomised, open-label, exploratory study to assess the earlier introduction of Ivabradine in the Management of Systolic Dysfunction Heart Failure. The QUALIVA study - EU-CTR (2014-003286-21). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003286-21	A1
236	2013-000829-31	Roche Nederland B.V. (2013): ML28878 - A LOCAL, OPEN LABEL, MULTICENTRE, PHASE IIIB STUDY, INVESTIGATING SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB ADMINISTERED AT HOME WITH SINGLE INJECTION DEVICE IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER - EU-CTR (2013-000829-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000829-31	A1
237	2006-001861-40	SYSTEMS MEDICINE, LLC (2006): BRTA-0100-015 (EORTC 62061) - Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma - EU-CTR (2006-001861-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001861-40	A1
238	2013-000123-13	NV ROCHE SA (2013): ML28794 - A single arm multi-center study investigating the at home administration of trastuzumab subcutaneous vial for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer - EU-	A1

		CTR (2013-000123-13). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000123-13	
239	2013-001065-17	Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO) (2013): GEL-R-COMP-2013 - Phase II, randomised, multicentre study with two treatment arms (R-COMP versus R-CHOP) in newly diagnosed elderly patients (>60 years) with non-localised diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)/follicular lymphoma grade IIIb. - EU-CTR (2013-001065-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001065-17	A1
240	2018-002618-11	Eli Lilly and Company (2019): I8F-MC-GPGM - Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk - EU-CTR (2018-002618-11). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002618-11	A1
241	2014-001397-33	Hamilton Health Sciences Corporation through its Population Health Research Institute (2015): ARTESiA - APIXABAN FOR THE REDUCTION OF THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH DEVICE-DETECTED SUB-CLINICAL ATRIAL FIBRILLATION. - EU-CTR (2014-001397-33). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001397-33	A1
242	2016-002207-26	Tetraphase Pharmaceuticals, Inc. (2016): TP-434-021 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy and Safety of IV Eravacycline Compared with Ertapenem in Complicated Urinary Tract Infections - EU-CTR (2016-002207-26). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002207-26	A1
243	2015-005607-92	QUANTUM GENOMICS (2016): QUIDHF_v3.0_20161130 - A Phase II randomized, placebo controlled, double-blind, multi-centre study to assess safety and efficacy of incremental doses of QGC001 in patients upon discharge or following hospitalization for worsening chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction - EU-CTR (2015-005607-92). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005607-92	A1
244	2011-005328-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2012): MO28048 - A phase III prospective, two-cohort non-randomized, multi-centre, multinational, open label study to assess the safety of assisted- and self-administered subcutaneous trastuzumab as therapy in patients with operable Her2-positive early breast cancer [SafeHer study] - EU-CTR (2011-005328-17). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005328-17	A1
245	2016-001466-28	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2017): M15-656 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled,	A1

		Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Na ⁺ ve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy - EU-CTR (2016-001466-28). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001466-28	
246	2006-002567-62	Cardiokine Biopharma, LLC (2007): CK-LX3401 - THE BALANCE Study: Treatment of Hyponatremia Based on Lixivaptan in NYHA Class III/IV Cardiac Patient Evaluation - EU-CTR (2006-002567-62). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002567-62	A1
247	2013-002795-41	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, ny 10017 (2013): B1481038 - OCCURRENCE OF MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN HIGH RISK SUBJECTS - EU-CTR (2013-002795-41). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002795-41	A1
248	2017-004073-14	Boehringer-Ingelheim Espana, S.A. (2018): 1245-0168 - A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on Exercise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFREF) (EMPERIAL-reduced) - EU-CTR (2017-004073-14). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004073-14	A1
249	2006-000864-94	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2006): EORTC protocol 10054 - A phase I-II study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for HER-2 positive locally advanced/inflammatory or large operable breast cancer. - EU-CTR (2006-000864-94). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000864-94	A1
250	2013-004556-38	Tetraphase Pharmaceuticals, Inc. (2013): TP-434-010 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy and Safety of Eravacycline Compared with Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infections - EU-CTR (2013-004556-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004556-38	A1
251	2016-003900-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2017): M16-043 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naive Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy - EU-CTR (2016-003900-30). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003900-30	A1
252	2008-003772-21	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2009): MPP111782 - A TWO-PART, RANDOMISED,	A1

		DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF MEPOLIZUMAB (SB-240563) IN REDUCING THE NEED FOR SURGERY IN SUBJECTS WITH SEVERE BILATERAL NASAL POLYPOSIS - EU-CTR (2008-003772-21). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	
253	2006-004105-25	Chiesi Farmaceutici S p A (2006): DM/PR/5000/002/04 - AN INTERNATIONAL, OPEN, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF COMBINING PROPHYLACTIC CUROSURF WITH EARLY NASAL CPAP VERSUS EARLY NASAL CPAP ALONE IN VERY PRETERM INFANTS AT RISK OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME - EU-CTR (2006-004105-25). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004105-25	A1
254	2009-016812-18	Anthera Pharmaceuticals, Inc. (2010): AN-CVD2233 - Evaluation of the Safety and Efficacy of Short-term A-002 Treatment in Subjects with Acute Coronary Syndromes - EU-CTR (2009-016812-18). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016812-18	A1
255	2004-002181-38	NIH-National Institut of Health - NINDS-National Institut of Neurological Disorders and Stroke (2004): WARCEF - Warfarin versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction. - EU-CTR (2004-002181-38). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002181-38	A1
256	2015-001377-40	Roche Farma, S.A. que representa en EspaÃ±a a F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): MO29694 - PHASE II, EXPLORATORY, MULTICENTER, NON-RANDOMIZED, SINGLE AGENT COHORT STUDY TO DETERMINE BEST TUMOR RESPONSE WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN HER2 OVEREXPRESSING SOLID TUMORS. - EU-CTR (2015-001377-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001377-40	A1
257	2014-002610-23	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2014): M14-387 - A Phase 1/2 Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≥ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy - EU-CTR (2014-002610-23). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002610-23	A1
258	2008-005546-23	Yale University School of Medicine (2009): IRIS:IND#64,622 - A randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone, compared with placebo, for prevention of stroke and myocardial infarction after ischemic stroke and transient ischemic attack - EU-CTR	A1

		(2008-005546-23). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005546-23	
259	2012-002627-15	Bayer HealthCare AG (2013): BAY94-8862/14564 - A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and either type 2 diabetes mellitus with or without chronic kidney disease or moderate chronic kidney disease alone versus eplerenone - EU-CTR (2012-002627-15). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002627-15	A1
260	2020-003278-37	Regents of the University of Minesota (2020): INSIGHT-014-ACTIV-3 - A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19 - EU-CTR (2020-003278-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003278-37	A1
261	2015-004207-22	Novartis Pharma Services AG (2016): CLCZ696B2319 - Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to < 18 years of age with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction - EU-CTR (2015-004207-22). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004207-22	A1
262	2005-002625-31	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2007): 10041 - MINDACT (Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy): A prospective, randomized study comparing the 70-gene signature with the common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. (EORTC 10041 BIG 3-04) - EU-CTR (2005-002625-31). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31	A1
263	2006-004230-32	Chiesi Farmaceutici SpA (2007): CMA-0402-PR-0005 - EFFICACY AND SAFETY OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE GASTRO-RESISTANT, PROLONGED RELEASE TABLETS (CHF 1514) COMPARED WITH ORAL PREDNISONE, IN A 8-WEEK TREATMENT PERIOD, IN PATIENTS WITH ACTIVE ULCERATIVE COLITIS. AN INTERNATIONAL, MUTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, PARALLEL GROUP STUDY - EU-CTR (2006-004230-32). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004230-32	A1

264	2005-001808-40	MEDESTEA RESEARCH & PRODUCTION (2005): 04-ASA/06-AD-IT/156-12 - EFFICACY And TOLLERABILITY Of TREATMENT for inhalation WITH L-ASA IN PATIENTS WITH MILD Or MODERATED ASTHMA IN COMPARISON WITH CORTICOSTEROID for inhalation - EU-CTR (2005-001808-40). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001808-40	A1
265	2011-006342-32	EORTC (2013): 75111-10114 - Pertuzumab + trastuzumab (PH) versus PH plus metronomic chemotherapy (PHM) in the elderly HER2+ metastatic breast cancer population who may continue on T-DM1 alone following disease progression while on PH / PHM: an open-label multicenter randomized phase II selection trial of the EORTC Elderly Task Force and Breast Cancer Group - EU-CTR (2011-006342-32). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006342-32	A1
266	2016-001575-71	Pfizer, Inc. (2016): B7601011 - A 15 WEEK, PHASE 2, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, FLEXIBLE DOSE STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF PF-06649751 IN SUBJECTS WITH EARLY STAGE PARKINSON'S DISEASE - EU-CTR (2016-001575-71). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001575-71	A1
267	2008-006439-12	Regents of the University of Minnesota (2009): INSIGHT001:STARTDAIDSID#10619 - Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START) - EU-CTR (2008-006439-12). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1
268	2011-000939-86	Mundipharma AB (2011): FLT4501 - An open-label single site single dose pilotstudy using mannitol challenge test with the purpose to explore treatment with fixed dose combinations in adult subjects with asthma in primary care in Sweden - EU-CTR (2011-000939-86). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000939-86	A2
269	2008-007240-34	NHS Greater Glasgow & Clyde Hospitals & University of Glasgow (2009): AR010 - Effect of macrolides on asthma control, airway inflammation and bacterial colonisation in smokers with asthma - EU-CTR (2008-007240-34). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007240-34	A2
270	2007-005182-35	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2008): BO20906 - A Multicenter Phase III Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Node-Positive or High Risk Node-Negative Breast Cancer Comparing Chemotherapy Plus Trastuzumab with Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Bevacizumab - EU-CTR (2007-005182-35). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005182-35	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005182-35	
271	2008-008135-28	Hull and East Yorkshire NHS Hospitals Trust (2009): 01-281108 - Effect of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure during hypoxia and exercise in Chronic Heart Failure - EU-CTR (2008-008135-28). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008135-28	A1
272	2012-003229-91	Polyphor AG (2013): POL6326-POL-006 - CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction (CATCH-AMI) - EU-CTR (2012-003229-91). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003229-91	A1
273	2005-002095-15	Keryx Biopharmaceuticals, Inc. (2005): KRX-101-401 - The Collaborative Study Group Trial: The Effect of Sulodexide in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy - EU-CTR (2005-002095-15). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002095-15	A1
274	2007-005017-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2010): BO20924 - Open-label, multi-center, randomized, phase II study evaluating the addition of bevacizumab to chemotherapy in childhood and adolescent patients presenting with metastatic rhabdomyosarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. - EU-CTR (2007-005017-19). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005017-19	A1
275	2018-000406-36	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2018): EORTC-1707-GITCG - Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study (VESTIGE) - EU-CTR (2018-000406-36). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000406-36	A1
276	2011-004759-37	Chiesi Farmaceutici SpA (17) (2012): CCD-1107-PR-0067 - RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP, MULTI-NATIONAL, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE CARDIAC SAFETY OF TWO DOSES OF GLYCOPYRROLATE BROMIDE (25µG AND 50µG BID) DELIVERED VIA HFA PMDI BOTH COMBINED WITH FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI VERSUS FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE COPD - EU-CTR (2011-004759-37). [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004759-37	A3
WHO ICTRP			
277	NCT02676076	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (8) (2016): CCD-05993AB1-03 2015-000716-18 (EudraCT Number) - A 52 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND,	A3

		MULTINATIONAL, MULTICENTRE, ACTIVE CONTROLLED, 2-ARM PARALLEL GROUP TRIAL COMPARING CHF 5993 100/6/12.5 µg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE PLUS GLYCOPYRRONIUM BROMIDE) TO CHF 1535 100/6 µg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE) IN PATIENTS WITH ASTHMA UNCONTROLLED ON MEDIUM DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN COMBINATION WITH LONG ACTING β2 AGONISTS - ClinicalTrials.gov (NCT02676076). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02676076	
278	NCT02676089	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (10) (2016): CCD-05993AB2-02 2015-000717-40 (EudraCT Number) - A 52 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP TRIAL COMPARING CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE PLUS GLYCOPYRRONIUM BROMIDE) TO CHF 1535 200/6 µg pMDI (FIXED COMBINATION OF EXTRAFINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE) ALONE OR ON TOP OF OPEN-LABEL TIOTROPIUM 2.5 µg RESPIMAT® IN PATIENTS WITH ASTHMA UNCONTROLLED ON HIGH DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN COMBINATION WITH LONG-ACTING β2-AGONISTS - ClinicalTrials.gov (NCT02676089). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02676089	ein- geschlossen
<p>EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>, WHO ICTRP: <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i></p> <p>Anmerkung: Die ICTRP-Seite der WHO steht aufgrund der Pandemie ständig unter hohem Datentrffic, daher können Fehler bei der Suche nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>¹In mehreren Studienregistern gefundene Studien sind in dieser Tabelle nur jeweils einfach aufgeführt.</p>			

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 4-113 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 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRIGGER

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweis der Überlegenheit des Aerosols BDP/FF/G¹ (<i>pressurised metered dose inhaler</i>, pMDI) 200/6/12,5 µg gegenüber BDP/FF 200/6 µg bezüglich der Veränderung des Lungenfunktionswerts FEV₁, gemessen in Woche 26 und verglichen mit dem Wert zu Studienbeginn (Baseline) • Beweis der Reduktion von mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen mit BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg im Vergleich zu BDP/FF 200/6 µg während der gesamten 52-wöchigen Behandlungszeit <p>Wichtigste sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweis der Überlegenheit von BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg gegenüber BDP/FF 200/6 µg bezüglich der Veränderung des Lungenfunktionswerts peak FEV₁ (gemessen in den ersten 3 Stunden nach Verabreichung, peak 0-3h FEV₁) in Woche 26 der Behandlung als Differenz zum Baseline-Wert • Beweis der Überlegenheit von BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg gegenüber BDP/FF 200/6 µg bezüglich des morgendlichen PEF-Lungenfunktionswerts im Vergleich zur Baseline (gemittelter Wert über 26 Wochen Behandlungszeitraum) • Beweis der Reduktion von schweren Asthma-Exazerbationen unter BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg im Vergleich zu BDP/FF 200/6 µg während des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums (gepoolte Analyse der Studien CCD-05993AB1-03 and CCD-05993AB2-02) <p>Weitere sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg mit BDP/FF 200/6 µg bzgl. weiterer Lungenfunktionsparameter, Gesundheitsstatus der Patienten und klinischer Endpunkte • Vergleich von BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg und BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium Respimat[®] 2,5 µg bzgl. Lungenfunktionsparameter, Gesundheitsstatus der Patienten und klinischer Endpunkte • Datenerhebung zur Bewertung der gesundheitsökonomischen Folgen der in der Studie untersuchten Behandlung • Bewertung der Sicherheit und Unbedenklichkeit der in der Studie untersuchten Behandlung
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	TRIGGER war eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, aktiv kontrollierte, parallele drei-armige Studie mit einem Open-label-Arm, welche die Überlegenheit der Behandlung von Asthma-Patienten, die mit einer Kombination aus ICS und LABA behandelt werden, mit BDP/FF/G ¹ 200/6/12,5 µg gegenüber der Behandlung mit BDP/FF 200/6 µg in den Endpunkten Lungenfunktionsparameter FEV ₁ (gemessen in Woche 26 der Behandlung und verglichen mit Baseline-Wert vor Behandlungsstart) und Reduktion mittelschwerer und schwerer Asthma-Exazerbationen (alle Ereignisse während der 52-wöchigen Behandlungsdauer) beweisen sollte.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nachtrag zur Klarstellung der zulässigen LABA-Tagesdosen für die Studieninklusion (12. Mai 2016). Nachtrag zur Erläuterung des Begriffs „change of treatment“ (keine Änderung des Protokolltextes, 13. Februar 2017).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung der Patienten vor jeglicher studienbezogenen Prozedur • Patienten und Patientinnen zwischen ≥ 18 und ≤ 75 Jahren • Asthma-Diagnose vor dem 40. Lebensjahr und Verlauf für mindestens ein Jahr dokumentiert • Patienten mit unkontrolliertem Asthma, die eine Kombinationstherapie aus hochdosiertem ICS (> 1000 µg BDP extrafine oder klinisch vergleichbare Dosis eines anderen ICS) und einem LABA (Tagesdosis: 24 µg Formoterol oder 100 µg Salmoterol oder 25 µg Vilanterol oder klinisch vergleichbare Dosis eines anderen zugelassenen LABA) erhalten, wobei die Dosierung in den 4 Wochen vor dem Screening unverändert sein sollte • Lungenfunktionswert FEV₁ $< 80\%$ des vorausgesagten normalen Sollwerts (nach angemessener Zeit ohne Bronchodilatoreinfluss) • Reversibilität des Lungenfunktionswerts FEV₁ auf $> 12\%$ und > 200 mL über Vorbehandlungswert, 10-15 min nach Inhalation von 400 µg Salbutamol pMDI während des Screenings • Patienten mit unkontrolliertem Asthma, definiert durch ACQ-7-Wert $\geq 1,5$ (sowohl im Screening als auch am Ende der Run-in-Periode) • Im Jahr vor Studienstart mindestens eine Exazerbationsepisode (dokumentiert durch Verordnung systemischer CS-Therapie, Notaufnahme oder stationäre Behandlung) • Kooperative Einstellung und Fähigkeit bezüglich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Training zur korrekten Verwendung des pMDI ○ Durchführung aller studienrelevanten Prozeduren inkl. technisch akzeptabler Lungenfunktionstests ○ Korrekte Verwendung des eDiary/ePeak-Flow-Meter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unvermögen, die Lungenfunktionstests durchzuführen und Unwilligkeit, die Studienprozeduren durchzuführen oder die Studienbehandlung einzunehmen 2. Run-in-Compliance < 50% bei Randomisierung 3. Historie einer beinahe tödlichen Asthma-Exazerbation oder einer asthmainduzierten Hospitalisierung auf der Intensivstation, die nach Einschätzung des untersuchenden Arztes nahelegt, dass der Patient einem unangemessenen Risiko ausgesetzt wird 4. Hospitalisierung, Notaufnahme oder Behandlung mit einem systemischen Kortikosteroid aufgrund einer Asthma-Exazerbation in den letzten 4 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase 5. Patienten mit einer Asthma-Exazerbation oder Atemwegsinfektion in den letzten 4 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase 6. Jegliche Änderung der Dosierung, des Behandlungsplans oder der Formulierung der Kombination ICS + LABA in den letzten 4 Wochen vor dem Screening 7. Patienten, die in den letzten 4 Wochen vor dem Screening systemische Corticosteroide oder in den letzten 12 Wochen vor dem Screening langsam freigesetzte Corticosteroide eingenommen haben 8. Patienten mit der Diagnose (nach GOLD Leitlinien) COPD 9. Vorangegangene Diagnose einer zystischen Fibrose, Bronchiektasie, Alpha-1 Antitrypsin-Defizienz oder einer anderen Lungenerkrankung, die die Studiauswertung beeinflussen könnte 10. Raucher oder Ex-Raucher mit einer totalen Expositionszeit von ≥ 10 Packungsjahren oder rauchfreie Zeit ≤ 1 Jahr vor Screening 11. Patienten mit klinisch signifikanter Herzerkrankung wie z.B. Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse > 3), akutem Koronarsyndrom im Jahr vor dem Screening, Historie von lang anhaltenden Herzrhythmusstörungen oder lang anhaltenden und kurzen Herzrhythmusstörungen in den letzten 6 Monaten (lang anhaltend = > 30 s oder nur durch Intervention beendbar oder zu hämodynamischem Kollaps führend, kurz = > 3 Schläge, aber < 30s und/oder spontan endend und/oder asymptomatisch), hochgradiger Leitungsblock (≥ 2. Grad AV-Block Typ 2). Persistierendes, langjähriges oder paroxysmales VF führte ebenfalls zum Ausschluss 12. Klinisch signifikant abnormales 12-Kanal-EKG, das ein medizinisches Problem anzeigt, welches nach Einschätzung des Untersuchers die Patientensicherheit gefährden könnte 13. Patienten mit einem nach Fridericia korrigierten QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (Männer) bzw. 470 ms (Frauen) im 12-Kanal-EKG (gemessen im Screening oder bei der Randomisierung) 14. Patienten mit akut oder vormalig diagnostiziertem Engwinkelglaukom, systematischer Prostatahypertrophie, Harnverhalt und Blasenhalsostruktion, die deshalb nach Meinung des Untersuchers nicht mit Anticholinergika behandelt werden sollen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Andere schwerwiegende oder chronische medizinische oder psychiatrische Konditionen oder Laborauffälligkeiten, die das Risiko an der Studien- oder Behandlungsteilnahme erhöhen oder die Interpretation der Studiendaten stören würden</p> <p>16. Patienten, die in den 2 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Phase eine Impfung erhalten haben</p> <p>17. Patienten, die auf Grund von mentalen oder juristischen Gegebenheiten nicht an der Studie teilnehmen können oder die sich auf Grund einer offiziellen oder juristischen Anordnung in einer Einrichtung aufhalten</p> <p>18. Patienten mit einer Historie von Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren vor Start der Studie</p> <p>19. Patienten mit einer bekannten Intoleranz/Hypersensitivität oder Kontraindikation bzgl. β_2-Agonisten, ICS, Anticholinergika oder Treibgasen</p> <p>20. Patienten, die sich in den 3 Monaten vor dem Screening einer größeren Operation unterzogen haben oder für die während der Studie eine größere Operation angesetzt ist</p> <p>21. Patienten, die mit nichtkaliumsparenden Diuretika, nichtselektiven β-Blockern, Chinidin oder Chinidin-ähnlichen Antiarrhythmika oder anderen Medikamenten, die das korrigierte QT-Intervall verlängern können, behandelt werden oder die in der Vergangenheit QT-Intervall-Verlängerungen hatten</p> <p>22. Patienten, die mit Monoaminoxidase-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden</p> <p>23. Patienten, die mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Anti-IgE- oder IgG-Antikörper) oder Biologika behandelt werden</p> <p>24. Patienten, die nach Ansicht der Untersucher eine Therapie erhalten, welche die Studie beeinflussen könnte</p> <p>25. Schwangere oder stillende Frauen und alle gebärfähigen Frauen, es sei denn, sie willigen ein, eine der folgenden kontrazeptiven Maßnahmen zu ergreifen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Intrauterinsysteme ○ Kombinierte (d.h. Östrogen und Progesteron enthaltende) hormonelle Kontrazeptiva, welche die Ovulation inhibieren (oral, intravaginal, transdermal) ○ Bilateraler Eileiterverschluss ○ Vasektomie beim Partner <p>Kontrazeptive Maßnahmen müssen während der gesamten Studie eingehalten werden. Schwangerschaftstests werden bei allen gebärfähigen Frauen zu Studienbeginn durchgeführt. Postmenopausale Frauen oder permanent sterilisierte Frauen können an der Studie teilnehmen.</p> <p>26. Patienten, die in den letzten 2 Monaten (oder, falls größer, in einem Zeitraum, der 6 Halbwertszeiten der Medikation entspricht) eine Behandlung mit den Studienmedikamenten erhalten haben</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit in 17 Ländern mit 221 aktiven Zentren Argentinien, Belarus, Bulgarien, Deutschland, Italien, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Run-in-Phase (2 Wochen):</u> BDP/FF 200/6 µg, 2 Inhalationen 2x täglich (BID) mit pMDI-Inhalator (Tagesdosis: 800 µg Beclometason [BDP], 24 µg Formoterolfumarat [FF])</p> <p><u>Behandlungsphase (52 Wochen):</u> Randomisierung nach Run-in-Phase in die folgenden Gruppen im Größenverhältnis 2:2:1:</p> <p>A. BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg, 2 Inhalationen BID (Tagesdosis: 800/24/50 BDP/FF/Glycopyrroniumbromid [G])</p> <p>B. BDP/FF 200/6, 2 Inhalationen BID (Tagesdosis: 800/24 µg BDP/FF)</p> <p>C. BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium 2,5 µg (Spiriva[®] Respimat[®]), 2 Inhalationen BID bzw. 2 Inhalationen 1x täglich (OD) für Tiotropium (Tagesdosis 800/24 µg BDP/FF + 5 µg Tiotropium)</p> <p><u>Notfallmedikation</u> Salbutamol (100 µg) kann als Notfallmedikation benutzt werden, falls unabdingbar notwendig.</p> <p><u>Behandlungskits</u> Für die Behandlungen A und B erhalten die Patienten in Woche 0, 12, 26 und 40 der Behandlung je 2 Kits. Jedes Kit besteht aus einer Box mit 2 pMDI Inhalatoren (2 BDP/FF/G¹ oder 2 BDP/FF), aus denen sowohl morgens und abends jeweils 1 Hub pro Inhalator genommen werden soll. Für die Behandlung C erhalten die Patienten zu den o.g. Zeitpunkten je 2 Kits pMDI und 2 Kits Respimat[®] Inhalatoren. Jedes pMDI-Kit enthält 2 BDP/FF-Inhalatoren und jedes Respimat[®]-Kit enthält 2 Tiotropium-Inhalatoren. Aus den 2 pMDI-Inhalatoren eines Kits soll sowohl morgens und abends jeweils 1 Hub pro Inhalator genommen werden, aus den 2 Inhalatoren eines Respimat[®]-Kits soll nur morgens jeweils 1 Hub pro Inhalator genommen werden.</p> <p>Falls die Patienten ihre Medikation mit Hilfe eines Spacers einnehmen, benutzen Sie einen vom Hersteller bereitgestellten AeroChamber Plus[™] Spacer während der gesamten Run-in- und Behandlungsphase. Dieser Spacer wird <i>nicht</i> für die Einnahme mit dem Respimat[®]-Inhalator genutzt.</p> <p><u>Messungen</u> Während der Run-in- und Behandlungsphase werden während jeder Untersuchung Wirksamkeits- und Sicherheitsmessungen durchgeführt. Ein eDiary sowie ein ePeak-Flow-Meter dienen den Patienten während Run-in- und Behandlungsphase zur Dokumentation der Einnahme von Behandlungs- und Notfallmedikation sowie der Asthmasymptome und PEF.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung des Lungenfunktionsparameters FEV₁ von Baseline zu Woche 26 2. Anzahl an mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen über den gesamten 52-wöchigen Untersuchungszeitraum <p><u>Wichtigste Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des peak_{0-3h} FEV₁ von Baseline zu Woche 26 • Veränderung des morgendlichen PEF im Vergleich zur Baseline über die ersten 26 Wochen der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Rate an schweren Asthma-Exazerbationen während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums (Analyse der gepoolten Daten aus CCD-05993 AB1-03 Und CCD-05993 AB2-02) <p><u>Weitere Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von peak_{0-3h} FEV₁ (alle klinischen Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung von Prä-Bronchodilatator FEV₁ (alle klinischen Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • FEV₁ Response (Veränderung von ≥ 100 mL im Vergleich zur Baseline) in Woche 26 und 52 • Veränderung von FEV₁ <i>area under the curve</i> in den ersten 3 Stunden (AUC_{0-3h}, alle klinischen Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderungen der bei den klinischen Untersuchungen erhobenen ACQ-7-Bewertungen im Vergleich zur Baseline • ACQ-7 Response (ACQ-7-Score ≤ -0,5 im Vergleich zur Baseline) in Woche 26 und 52 • Veränderung des morgendlichen und abendlichen PEF im Vergleich zur Baseline, gemessen über den 26-wöchigen (nur abendlicher PEF) und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen • Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation • Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation in der gepoolten Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB02-2 • Rate der mittelschweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum in der gepoolten Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB02-2 • Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation in der gepoolten Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB02-2 • Rate der mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum in der gepoolten Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB02-2 • Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation in der gepoolten Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB02-2 • Rate der mittelschweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum • Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation • Veränderung der durchschnittlichen Verwendung von Notfallmedikation (Anzahl Inhalationen/Tag) über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum und in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen im Vergleich zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des prozentualen Anteils an Notfallmedikament-freien Tagen in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum im Vergleich zur Baseline • Veränderung des durchschnittlichen totalen täglichen Asthmasymptom-Scores in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum im Vergleich zur Baseline • Veränderung des prozentualen Anteils an Asthmasymptom-freien Tagen in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum im Vergleich zur Baseline • Veränderung des prozentualen Anteils an Tagen mit Asthmakontrolle in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum im Vergleich zur Baseline <p><u>Explorative Wirksamkeitsvariablen:</u> Absolute Werte und Veränderungen im Vergleich zur Baseline in den Parametern Prä-Bronchodilatator FVC, IC und VC</p> <p><u>Gesundheitsökonomische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-3L und EQ-5D-3L VAS Score • Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Asthma • Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma • Anzahl Besuche der Notaufnahme wegen Asthma • Anzahl an nicht vorher vereinbarten Besuchen mit Gesundheitsfürsorge-Mitarbeitern wegen Asthma • Ungeplante diagnostische oder instrumentelle Tests wegen Asthma • Begleitmedikation • Herabsetzung der Produktivität (Krankheitstage oder Berufsunfähigkeit) wegen Asthma <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen • Vitalparameter (Systolischer [SBP] und diastolischer [DBP] Blutdruck) • 12-Kanal-EKG -Parameter: Herzfrequenz, QTcF, PR-Intervall, QRS-Intervall • 24-Stunden-EKG (an einer Subgruppe von min. 10% der Patienten) • Standard Hämatologie und weitere Blutuntersuchungen

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der geplanten statistischen Analyse:</p> <p>Vor Datenbanksperre wurden die folgenden Klarstellungen/Veränderungen durchgeführt (27. Juli 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition von schweren unerwünschten Ereignissen, die für eine MACE-Bewertung relevant sind, wurde erläutert • Die gepoolte Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB2-02 basiert auf den folgenden Behandlungsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ BDP mitteldosiert/FF/G + BDP hochdosiert/FF/G → gepoolte Daten des BDP/FF/G¹ 100/6/12,5 µg Arms in Studie CCD-05993 AB1-03 und BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg Arms in Studie CCD-05993 AB2-02 ○ BDP mitteldosiert/FF + BDP hochdosiert/FF → gepoolte Daten des BDP/FF 100/6 µg Arms in Studie CCD-05993 AB1-03 und BDP/FF 200/6 µg Arms in Studie CCD-05993 AB2-02 <p>Die Daten des BDP/FF + Tiotropium Arms der Studie CCD-05993 AB2-02 wurden nicht mit in die gepoolte Analyse eingeschlossen</p> • Um die Konsistenz zu anderen Lungenfunktionsparametern zu wahren, wurde der Parameter FEV₁ AUC_{0-3h} als Differenz zum Baseline-Wert analysiert • Alle Variablen des eDiary (PEF, Verwendung von Notfallmedikation, Asthmasymptome) wurden als Veränderung zur Baseline in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum ausgewertet • Die folgenden sekundären Endpunkte wurden ebenfalls ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> ○ FEV₁ Response in Woche 26 und 52 ○ ACQ-7 Response in Woche 26 und 52 ○ Mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationsrate über die gesamte 52-wöchige Behandlungszeit in der gepoolten Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB2-02 ○ Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation in der gepoolten Analyse der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB2-02 ○ Prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline bezüglich der Tage ohne Notfallmedikation in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum ○ Prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline bezüglich der Tage ohne Asthmasymptome in jedem Zeitabschnitt zwischen den Untersuchungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum • Die folgenden Variablen des 24 Stunden-EKGs wurden durch deskriptive Statistik zusammengefasst: minimale und maximale Herzfrequenz (HF), Dauer der längsten und schnellsten Tachykardie, maximale HF der längsten und schnellsten Tachykardie, Dauer der längsten und langsamsten Bradykardie, prozentualer Anteil (Zeit) an Vorhofflimmern (VF), durchschnittliche Spitzenfrequenz des VF, RR-Intervalle
-----------	---	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>> 2 s ja/nein und Anzahl supraventrikulärer und ventrikulärer RR-Intervalle > 2 s</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die durchzuführenden stratifizierten und Sensitivitätsanalysen der co-primären und wichtigsten sekundären Endpunkte wurden definiert <p>Nach Datenbanksperre wurden die folgenden post hoc Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Rate an schweren Asthma-Exazerbationen über die gesamte 52-wöchige Studiendauer wurde für jede individuelle Studie (diese Studie und CCD-05993 AB1-03) bestimmt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Analyse verwendete das gleiche Modell wie für den co-primären Endpunkt mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationen; ○ Grund für die Analyse war die Ermöglichung des Vergleichs der Behandlungseffekte der beiden Studien, um die Daten gemäß dem Rat der EMA poolen zu können • Die Anzahl der durch mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationen verursachten Hospitalisierungstage sowie die korrespondierende Rate im Zeitraum zwischen den Behandlungen wurde mit Hilfe der gepoolten Daten aus dieser Studie und der Studie CCD-05993 AB1-03 berechnet • Die Anzahl der durch mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationen ausgelösten Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden wurde mit Hilfe der gepoolten Daten aus dieser Studie und der Studie CCD-05993 AB1-03 berechnet und mit dem gleichen Modell wie für den co-primären Endpunkt mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationen analysiert
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahlen basierte auf den beiden primären Endpunkten und den drei wichtigsten sekundären Endpunkten mit dem Ziel, jeweils die Überlegenheit der Behandlung mit BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg gegenüber der Behandlung mit BDP/FF 200/6 µg zu beweisen.</p> <p>Es sollten 1435 Patienten im Verhältnis 2:2:1 auf die drei Behandlungsarme A (BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg), B (BDP/FF 200/6µg) und C (BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium 2,5 µg) aufgeteilt werden. Als Drop-Out-Rate wurden für Woche 26 16,5% und für Woche 52 20% angenommen.</p> <p>Basierend auf diesen Annahmen sollte die Fallzahl folgendes erbringen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufdecken einer mittleren Differenz von 90 mL zugunsten von Behandlung A gegenüber Behandlung B im primären Endpunkt „Veränderung des Lungenfunktionsparameters FEV₁ von Baseline zu Woche 26“ mit ~99%-iger Power bei einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einem angenommenen Standardfehler von 311 mL • Aufdecken einer Rate Ratio von 0,80 zwischen Behandlung A und Behandlung B in Woche 52 bezüglich des primären Endpunkts „Anzahl an mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen über den gesamten 52-wöchigen Untersuchungszeitraum“ mit ~93%-iger Power bei einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 unter Benutzung eines negativen binomialen Modells und einer angenommenen Rate von 2,70 an mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen pro Patient/jahr in der Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BDP/FF 200/6 µg und einem Überdispersionsparameter der negativen binomialen Verteilung 0,56</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufdecken einer mittleren Differenz von 100 mL zugunsten von Behandlung A gegenüber Behandlung B im sekundären Endpunkt „Veränderung des peak_{0-3h} FEV₁ von Baseline zu Woche 26“ mit ~99%-iger Power bei einem beidseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und einem angenommenen Standardfehler von 338 mL • Aufdecken einer mittleren Differenz von 20 L/min zugunsten von Behandlung A gegenüber Behandlung B im sekundären Endpunkt „Veränderung des morgendlichen PEF im Vergleich zur Baseline über die ersten 26 Wochen der Behandlung“ mit mindestens 99%-iger Power bei einem beidseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und einem angenommenen Standardfehler von 45 L/min • Aufdecken einer Rate Ratio von 0,80 zwischen Behandlung A und Behandlung B bezüglich des sekundären Endpunkts „Rate an schweren Asthma-Exazerbationen während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums in der gepoolten Analyse“ mit ~86%-iger Power bei einem beidseitigen Signifikanzlevel von 0,05 unter Benutzung eines negativ binomialen Modells, welches eine Rate von 0.60 schweren Exazerbationen pro Patientenzahl in der BDP/FF 200/6 µg und einen Überdispersionsparameter der negativ binomialen Distribution von 0,56 annimmt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Folgende Gründe führten zu einem Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches nach Meinung des Untersuchers die Sicherheit des Patienten bei Weiterführung der Studie gefährdet • Der Patient ist der Nachbeobachtung verloren gegangen • Der Patient nimmt die Einverständniserklärung zurück • Die Patientensicherheit ist durch Verletzung der Einschluss- oder Schlusskriterien oder die Verwendung nicht erlaubter Begleitmedikation gefährdet • Der Patient ist nicht willens, die Vorgaben der Studie zu erfüllen • Der Auftraggeber oder die regulatorischen Behörden beenden die Studie insgesamt oder für einen Studienort <p>Brach ein Patient die Studie ab, sollten alle Untersuchungen und Beobachtungen so sorgfältig wie möglich beschrieben werden. Zudem sollten alle Prüfungen, die für die Untersuchung Nr. 7 (Woche 52) geplant waren, durchgeführt werden, sofern sie die Patientensicherheit nicht gefährdeten.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mit Hilfe eines Computersystems randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden in einer balancierten Block-Randomisierung im Verhältnis 2:2:1 zentral auf die drei Studienarme verteilt.</p> <p>Die Randomisierung wurde bezüglich der Länder stratifiziert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Screening, Randomisierung der Patienten und Zuweisung der Behandlungs-Kits erfolgte mit Hilfe eines Interactive Response Technology (IRT) Systems. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährt. Behandlung C (BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium 2,5 µg (Spiriva® Respimat®)) erfolgte aufgrund des zusätzlichen Inhalers als offener Behandlungsarm (<i>open-label</i>).
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 Patienten wurden während des Pre-Screenings in das IRT-System aufgenommen, in dem ihnen zentral eine Patientenummer zugeteilt wurde. Mit Hilfe dieses Systems wurden die Patienten randomisiert.
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?	a) ja* b) ja* c) ja* *Einschränkung für alle drei Personengruppen: Durch den Einsatz eines zusätzlichen Tiotropium-Inhalators (Spiriva® Respimat®) im Open-label-Arm war offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tio-Behandlung gehörte, dieser Arm war somit nicht verblindet. Die Verblindung wurde von einer Labelling-Abteilung bei Chiesi durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Darreichung des zu überprüfenden Arzneimittels (BDP/FF/G ¹) und der Kontrolle (BDP/FF) erfolgte in optisch nicht zu unterscheidenden Inhalatoren. Behandlung C (BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium 2,5 µg (Spiriva® Respimat®)) erfolgte aufgrund des zusätzlichen Inhalers (Tiotropium) als offener Behandlungsarm (<i>open label</i>).
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Populationen:</u></p> <p><u>Intention-to-Treat Population (ITT)</u> Diese Population wurde definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und bei denen mindestens eine Wirkvariable (primärer oder sekundärer Endpunkt) nach der Baseline-Messung erhoben wurde.</p> <p><u>Per-Protocol Population (PP)</u> Diese Population wurde definiert als Patienten der ITT-Population, welche die Studie ohne bedeutende Abweichungen vom Studienprotokoll durchliefen.</p> <p><u>Safety-Population</u> Diese Population wurde definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u> Die Veränderung zur Baseline im Parameter pre-dose FEV₁, gemessen in Woche 26, wurde mit einem linearen gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) analysiert. Dabei wurden Behandlung, Untersuchung, Behandlung durch Untersuchungsinteraktion und Land als feste Effekte und Baseline-Wert sowie die Interaktion bei der Baseline-Untersuchung als Kovariaten benutzt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix angenommen. Die adjustierten Mittelwerte jeder Behandlungsgruppe und die adjustierten Differenzen der Mittel zwischen den Behandlungen wurden mit ihren 95% Konfidenzintervallen (KI) und p-Werten vom Modell berechnet. Die Überlegenheit der Behandlung mit BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg gegenüber der Behandlung mit BDP/FF 200/6 µg galt als gesichert, wenn das untere Limit der CI für die adjustierte Differenz der Mittel zwischen den Behandlungen > 0 war. Für beschreibende Zwecke wurden auch die adjustierten Mittelwerte und die adjustierte Differenz der Mittelwerte, jeweils inkl. 95% KI, der Behandlungen BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg und BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium 2,5 µg berechnet.</p> <p>Die Anzahl der mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum wurde mit einem negativ binomialen Modell analysiert. Behandlung, Land und Anzahl an Exazerbationen im vorangegangenen Jahr wurden als feste Effekte, die Log-Zeit in der Studie als Offset benutzt. Die adjustierte Rate an Asthma-Exazerbationen und die adjustierte Rate Ratio wurden mit ihren 95 % KI und p-Werten vom Modell berechnet. Die Überlegenheit der Behandlung mit BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg gegenüber der Behandlung mit BDP/FF 200/6 µg galt als gesichert, wenn das obere Limit der CI für die adjustierte Differenz der Rate Ratio zwischen den Behandlungen < 1 war. Für beschreibende Zwecke wurden auch die adjustierten Raten und Rate Ratios der Behandlungen BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg und BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium 2,5 µg inkl. KI und p-Werten berechnet.</p> <p><u>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</u> Die Differenz zur Baseline in Woche 26 im Parameter peak_{0-3h} FEV₁ wurde mit dem gleichen Modell wie der primäre Endpunkt Prä-Bronchodilatator FEV₁ analysiert. Auch hier galt die Überlegenheit der Behandlung mit BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg gegenüber der Behandlung mit BDP/FF 200/6 µg als bewiesen, wenn das untere Limit des KI für die adjustierte Differenz der Mittel zwischen den Behandlungen > 0 war.</p>
-----	---	---

		<p>Die Differenz zur Baseline für den Parameter durchschnittlicher morgendlicher PEF-Wert in den ersten 26 Wochen der Behandlung wurde mit dem gleichen Modell analysiert wie der primäre Endpunkt Prä-Bronchodilatator FEV₁. Dieses Modell enthielt Behandlung, Zeitraum zwischen den Untersuchungen, Behandlung durch Interaktion im Zeitraum zwischen den Untersuchungen und Land als feste Effekte und Baseline-Wert sowie Baseline durch Interaktion Zeitraum zwischen den Untersuchungen als Kovariaten. Auch hier galt die Überlegenheit der Behandlung mit BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg gegenüber der Behandlung mit BDP/FF 200/6 µg als bewiesen, wenn das untere Limit des KI für die adjustierte Differenz der Mittel zwischen den Behandlungen > 0 war.</p> <p>Die Anzahl an schweren Asthma-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlungszeit wurde im Datenpool der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB2-02 mit dem gleichen Modell wie der primäre Endpunkt mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationen analysiert. Die Überlegenheit von BDP/FF/G¹ gegenüber BDP/FF galt hier als bewiesen, wenn das obere Limit des KI für die adjustierte Rate Ratio zwischen den Behandlungen < 1 war.</p> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Die Veränderung zur Baseline in den Parametern peak_{0-3h} FEV₁, Prä-Bronchodilatator FEV₁ und FEV₁ AUC_{0-3h} normalisiert zur Zeit bei allen klinischen Untersuchungen wurden mit dem gleichen Modell, das bei den primären Endpunkten benutzt wurde, untersucht.</p> <p>Die Veränderung zur Baseline im ACQ-7-Score bei allen klinischen Untersuchungen wurde mit dem gleichen Modell untersucht wie der primäre Endpunkt FEV₁, wobei hier der Baseline-ACQ-7-Score benutzt wurde statt des Baseline FEV₁-Scores.</p> <p>Die FEV₁ Response (Veränderung zur Baseline in Prä-Bronchodilatator FEV₁ ≥ 100 mL) und ACQ-7 Response (Veränderung zur Baseline im ACQ-7-Score ≤ -0,5) wurden zwischen den Gruppen mit einem logistischen Modell analysiert, welches Behandlung und Land als Faktoren und die respektiven Baseline-Werte als Kovariaten mit einbezog. Die Odds-Ratios für die Behandlungseffekte mit ihren 95% KI und den korrespondierenden p-Werten wurden berechnet.</p> <p>Die Veränderungen zur Baseline in den Parametern durchschnittlicher morgendlicher PEF in jedem Zeitraum zwischen den Untersuchungen sowie über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum und durchschnittlicher abendlicher PEF in jedem Zeitraum zwischen den Untersuchungen sowie über den 26-wöchigen und 52-wöchigen Behandlungszeitraum wurden mit dem gleichen Modell wie der sekundäre Endpunkt Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen morgendlichen PEF über die ersten 26 Wochen der Behandlung analysiert.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation und die Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation in dieser Studie sowie die Zeit zur ersten schweren Asthma-Exazerbation, zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation und zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation in den gepoolten Daten der Studien CCD-</p>
--	--	---

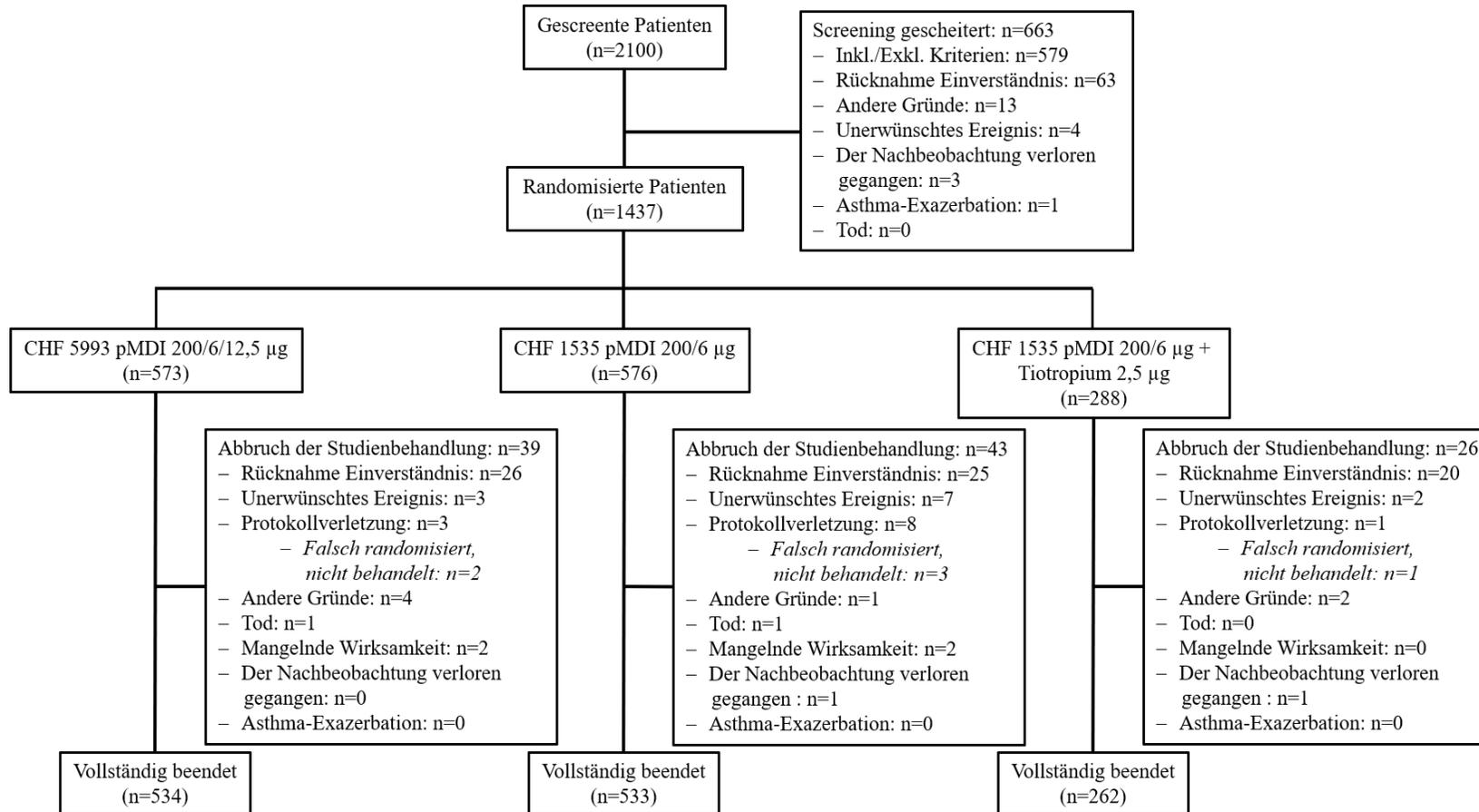
	<p>05993 AB1-03 und CCD-05993 AB2-02 wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert, welches Behandlung, Land und Anzahl an Asthma-Exazerbation im vorangegangenen Jahr (1 oder > 1) als Faktoren inkludierte. Die Daten wurden als Kaplan-Meier-Plot dargestellt.</p> <p>Die Anzahl an mittelschweren Asthma-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlung und die Anzahl der mittelschweren und schweren Asthma-Exazerbationen im gepoolten Datensatz der Studien CCD-05993 AB1-03 und CCD-05993 AB2-02 wurden mit dem gleichen Modell wie der primäre Endpunkt mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationen analysiert.</p> <p>Die Veränderung zur Baseline im durchschnittlichen Gebrauch der Notfallmedikation und im prozentualen Anteil an Notfallmedikation-freien Tagen über den 26- und 52-wöchigen Zeitraum und zu jedem Zeitraum zwischen den Untersuchungen wurden mit dem gleichen Modell wie der sekundäre Endpunkt durchschnittlicher morgendlicher PEF über den 26-wöchigen Behandlungszeitraum analysiert.</p> <p>Die Veränderungen zur Baseline in den Parametern durchschnittlicher absoluter täglicher Asthma-Symptom-Score, durchschnittlicher Husten, Keuchen, Brustenge und Atemlosigkeits-Score, im durchschnittlichen nächtlichen Asthma-Symptom-Score, im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen und prozentualen Anteil an Tagen mit kontrolliertem Asthma in jedem Zeitraum zwischen den Behandlungen sowie über den 26- und 52-wöchigen Behandlungszeitraum wurden mit dem gleichen Modell wie der sekundäre Endpunkt Veränderung des durchschnittlichen morgendlichen PEF über den 26-wöchigen Behandlungszeitraum analysiert.</p> <p><u>Exploratorische und gesundheitsökonomische Endpunkte:</u> Die absoluten Werte und Veränderungen zur Baseline der Parameter Prä-Bronchodilatator FVC, IC und VC wurden durch deskriptive Statistik analysiert.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden nach Behandlungsgruppe und Anzahl insgesamt zusammengefasst und dargestellt. Die gleiche Analyse wurde auch für MACE durchgeführt.</p> <p>Für die Vitalwerte SBP und DBP wurden die mittleren absoluten Werte sowie die mittlere Veränderung zur Baseline inkl. jeweiliger 95 % KI berechnet.</p> <p>Die Werte des 12-Kanal-EKGs wurden für jeden Zeitpunkt nach der ersten Studienbehandlung mittels deskriptiver Statistik (mittlere absolute Werte inkl. beidseitige 95% KI und mittlere Veränderung zur Baseline inkl. beidseitige 90% KI) analysiert. Die Veränderung zur Baseline in den Prä-Bronchodilatator 12-Kanal-EKG-Werten wurde mit Hilfe eines linearen MMRM, welches Behandlung, Untersuchung, Behandlung durch Interaktion bei der Untersuchung und Land als feste Effekt und Baseline-Wert sowie Untersuchungsinteraktion als Kovariaten benutzte, analysiert. Die adjustierten Mittelwerte in jeder</p>
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe und die adjustierten mittleren Differenzen zwischen den Behandlungen wurden mit ihren jeweiligen 90 % KI berechnet.</p> <p>Die gleiche Analyse wurde für die Veränderung zur Baseline (hier Prä-Bronchodilatator-Werte) für die post-dose-Werte durchgeführt.</p> <p>Die Unterschiede zwischen pre- und post-dose der bei jeder Untersuchung erhobenen EKG-Parameter wurden mit Hilfe einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA) analysiert, die Behandlung und Land als feste Effekte und Prä-Bronchodilatator-Wert als Kovariate benutzte. Die adjustierten Mittel in jeder Behandlungsgruppe sowie die adjustierten mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden mit ihren 90 % KI berechnet.</p> <p>Die Zahl und der prozentuale Anteil an Patienten wurde für jeden Zeitpunkt nach der ersten Studienbehandlung für folgende Parameter nach Behandlungsgruppen aufgeteilt dargestellt:</p> <p>QTcF > 450 ms (> 470 ms bei Frauen), > 480 ms (nur Männer) und > 500 ms;</p> <p>Veränderung zur Baseline in QTcF > 30 ms und > 60 ms;</p> <p>Veränderung von Prä-Bronchodilatator zu post-dose bei Untersuchung in QTcF > 30 ms und > 60 ms.</p> <p>Für das 24-Stunden-EKG wurden die Veränderungen zu Baseline in der durchschnittlichen Herzfrequenz über 24 Stunden mit einem linearen MMRM analysiert, bei dem Behandlung, Untersuchung, Behandlung durch Interaktion bei der Untersuchung und Land als feste Effekte und Baseline-Wert sowie Baseline bei Interaktion bei Untersuchung als Kovariaten benutzt wurden. Die adjustierten Mittel in jeder Behandlungsgruppe und die adjustierten Differenzen der Mittel zwischen den Behandlungen wurden inkl. 95 % KI berechnet.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit ungewöhnlichen Befunden im 24-Stunden-EKG wurden für die Behandlungsgruppen zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich wurden mehrere Variablen des 24-Stunden-EKGs für die Safety-Population analysiert und nach Benutzung eines Spacers stratifiziert und weitere Parameter des 24-Stunden-EKGs als absolute Zahlen in Listenform präsentiert. Demographische Charakteristika wurden nach Inklusion in das 24-Stunden-EKG in der Safety-Population stratifiziert.</p> <p>Für die Laborparameter Hämatologie und weitere Blutwerte wurde die Veränderung vom Screening zu Woche 26 und 52 der Behandlung in Tabellenform dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zur Erhöhung der Sensitivität wurden neben den Daten der ITT-Population auch die Daten der PP-Population bezüglich der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte analysiert.</p> <p>Folgende Subgruppen wurden in der ITT-Population für die primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - BMI - Rauchverhalten - Anzahl der Asthma-Exazerbationen im vorangegangenen Jahr - Grad der Reversibilität des FEV₁ beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im gepoolten Datensatz der Studien CHF-05993 AB1-03 und CHF-01535 AB2-02 wurden folgende sekundären Endpunkte analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rate an schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum - Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation - Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum - Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation - Rate an mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum - Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Behandlung A (BDP/FF/G¹ 200/6/12,5 µg):</p> <p>a) 573 b) 571 c) FEV₁ in Woche 26 im Vergleich zur Baseline: 551, mittelschwere und schwere Exazerbationen über die gesamten 52 Wochen: 571</p> <p>Behandlung B (BDP/FF 200/6 µg):</p> <p>a) 576 b) 571 c) FEV₁ in Woche 26 im Vergleich zur Baseline: 547, mittelschwere und schwere Exazerbationen über die gesamten 52 Wochen: 571</p> <p>Behandlung C (BDP/FF 200/6 µg + Tiotropium Respimat[®] 2,5 µg):</p> <p>a) 288 b) 287 c) FEV₁ in Woche 26 im Vergleich zur Baseline: 275, mittelschwere und schwere Exazerbationen über die gesamten 52 Wochen: 287</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (<i>first patient first visit</i>): 6. April 2016 Studienende (<i>last patient last visit</i>): 28. Mai 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. ¹ G hier, abweichend vom Abkürzungsverzeichnis, für Glycopyrronium bromid		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Inkl. = Inklusion; Exkl. = Exklusion; pMDI = Pressurised metered dose inhalator
n = Patientenzahl

Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie TRIGGER.

CHF 5993 pMDI HS entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF/G

CHF 1535 pMDI HS + Tiotropium entspricht der Behandlung hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRIGGER

Studie: TRIGGER_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A 52 week, randomized, double blind, multinational, active controlled, 3-arm parallel group trial comparing BDP/FF/G 200/6/12,5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) to BDP/FF 200/6 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate) alone or on top of open-label tiotropium 2.5 µg Respimat® in patients with Asthma uncontrolled on high doses of inhaled corticosteroid in combination with long-acting β ₂ -agonists. Study Code No.: CCD-05993 AB2-02 Report Date: 30 May 2019	CSR
Statistical Analysis Plan 27 July 2018	SAP
Clinical Study Protocol Version 2.0 12 May 2016	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie TRIGGER handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde eine computerbasierte Blockrandomisierung durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die von einem unabhängigen Statistiker, der nicht in die Auswertung der Studienergebnisse involviert war, erstellte Randomisierungsliste wurde in ein IRT-System geladen und stand weder dem klinischen Team von Chiesi, dem Studienteam der CRO, den Patienten, den Untersuchenden noch den Angestellten der Studienzentren zur Verfügung. Das IRT-System wurde vor Ort von den Untersuchenden dazu genutzt, um den Patienten die Behandlungskits zuzuteilen. Die Behandlungskits enthielten je 2 Inhalatoren, die unabhängig vom Inhalt mit den Ziffern 1 und 2 gelabelt waren.

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

ja unklar nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde grundsätzlich verblindet durchgeführt. Allerdings gab es einen Open-label-Arm, in welchem durch den Einsatz eines zusätzlichen Tiotropium-Inhalators (Spiriva® Respimat®) erkennbar war, zu welcher Gruppe die Patienten gehörten. Die beiden anderen Studienarme waren verblindet, d.h. es war nicht ersichtlich, ob die Patienten BDP/FF/G 200/6/12,5 µg oder BDP/FF 200/6 µg erhielten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde grundsätzlich verblindet durchgeführt. Allerdings gab es einen Open-label-Arm, in welchem durch den Einsatz eines zusätzlichen Tiotropium-Inhalators (Spiriva® Respimat®) erkennbar war, zu welcher Gruppe die Patienten gehörten.

Die beiden anderen Studienarme waren verblindet, d.h. es war nicht ersichtlich, ob die Patienten BDP/FF/G 200/6/12,5 µg oder BDP/FF 200/6 µg erhielten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

TRIGGER ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 3-armige Studie mit einem Open-label-Arm. Im Open-label-Arm war durch den Einsatz eines zusätzlichen Inhalators (Spiriva® Respimat®) ersichtlich, dass die Patienten zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörten, diese Aufdeckung erfolgte jedoch erst in dem Moment, als die Patienten das erste Behandlungskit erhielten. Bezüglich sämtlicher anderer für die Verzerrung relevanter Parameter wurde in allen drei Armen der Studie, sowohl den verblindeten Armen als auch dem Open-label-Arm, gleich verfahren. Die Patienten wurden bereits vor dem Screening per Interactive Response Technology (IRT)-System auf die drei Behandlungsgruppen aufgeteilt und die Randomisierungsliste wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt, der nicht an der Auswertung der Studie beteiligt war. Sie war während der gesamten Studie nicht zugänglich für klinisches und Studien-Team, Patienten, Untersuchende oder Personal der teilnehmenden Zentren. Für die Randomisierung der Patienten und die Zuteilung der Kits wurde das IRT-System benutzt. Falls wegen eines Notfalls eine Entblindung vorgenommen werden musste, informierte das IRT unverzüglich die Studienorganisatoren und den klinischen Monitor. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte nach dem ITT-Prinzip, es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotential hinweisen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, Mortalität ist jedoch ein eindeutig quantifizierbarer Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Schwere und mittelschwere Asthma-Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, die Parameter mittelschwere und schwere Asthma-Exazerbationen wurden jedoch anhand objektiv feststellbarer Kriterien bewertet, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Asthmasymptome und -kontrolle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators war im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte. Der Asthmasymptom-Score basiert zum größten Teil auf Patienteneinschätzungen, daher wird das Verzerrungspotential für den Open-label-Arm hier als hoch eingeschätzt.

Jedoch ist zu beachten, dass die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips erfolgte, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Notfallmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, die Dokumentation des Gebrauchs von Notfallmedikation ist jedoch ein eindeutiger quantitativer Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Krankenhausaufenthalte**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, die Anzahl an Krankenhausaufenthalten wegen Asthma ist jedoch ein eindeutig quantifizierbarer Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Gesundheitsfragebogen EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators war im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte. Die Bewertung des Gesundheitsfragebogens EQ-5D-VAS basiert auf Patienteneinschätzungen, daher wird das Verzerrungspotential für den Open-label-Arm hier als hoch eingeschätzt.

Jedoch ist zu beachten, dass die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips erfolgte, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Lungenfunktion FEV₁**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, der Parameter FEV₁ wird jedoch anhand objektiver, spirometrischer Methoden bestimmt, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Asthmakontrollfragebogen ACQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators war im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte. Der ACQ-7-Score basiert zum größten Teil auf Patienteneinschätzungen, daher wird das Verzerrungspotential für den Open-label-Arm hier als hoch eingeschätzt.

Jedoch ist zu beachten, dass die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips erfolgte, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, unerwünschte Ereignisse sind jedoch eindeutig quantifizierbare Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind jedoch eindeutig quantifizierbare Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, schwere unerwünschte Ereignisse sind jedoch eindeutig quantifizierbare Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse sind jedoch eindeutig quantifizierbare Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: MACE-Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren im Open-label-Arm nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zwar war aufgrund des Einsatzes eines zusätzlich Inhalators im Open-label-Arm offensichtlich, wer zur Gruppe mit BDP/FF + Tiotropium-Behandlung gehörte, MACE-Ereignisse sind jedoch eindeutig quantifizierbare Parameter, daher wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnisse der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen ohne statistische signifikanten Interaktions-p-Wert.

Die Subgruppenanalysen sind in einem separaten Dokument aufgeführt.